

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS**  
**Centro de Desenvolvimento Tecnológico**  
**Curso de Biotecnologia**

**Trabalho de Conclusão de Curso**



**Uma revisão bibliográfica investigando a vacina BCG como uma estratégia  
terapêutica para a Doença de Alzheimer**

**Jenifer Fetter**

**Pelotas, 2021**

**Jenifer Fetter**

**Uma revisão bibliográfica investigando a vacina BCG como uma estratégia terapêutica para a Doença de Alzheimer**

Trabalho acadêmico apresentado ao Curso de Biotecnologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biotecnologia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Lucielli Savegnago

Pelotas, 2021

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas  
Catalogação na Publicação

F422r Fetter, Jenifer

Uma revisão bibliográfica investigando a vacina BCG como uma estratégia terapêutica para a doença de Alzheimer / Jenifer Fetter ; Lucielli Savegnago, orientadora. — Pelotas, 2021.

55 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biotecnologia) — Centro de Desenvolvimento Tecnológico, Universidade Federal de Pelotas, 2021.

1. Neuroinflamação. 2. Metabolismo da glicose. 3. Beta-amilóide. 4. Hiperfosforilação da TAU. I. Savegnago, Lucielli, orient. II. Título.

CDD : 616.8983

**Jenifer Fetter**

**Uma revisão bibliográfica investigando a vacina BCG como uma estratégia terapêutica para a Doença de Alzheimer**

**Trabalho de Conclusão de Curso aprovado, como requisito parcial, para obtenção do grau de Bacharel em Biotecnologia, Centro de Desenvolvimento Tecnológico, Universidade Federal de Pelotas.**

**Data da Defesa: 10 de junho de 2021**

**Banca examinadora:**

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Lucielli Savegnago (Orientadora)**  
**Doutora em Bioquímica Tóxicológica pela Universidade Federal de Santa Maria**

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fabiana Kömmling Seixas**  
**Doutora em Biotecnologia pela Universidade Federal de Pelotas**

**Dr<sup>a</sup>. Fernanda Severo Sabedra Sousa**  
**Doutora em Bioquímica e Bioprospecção pela Universidade Federal de Pelotas**

**Dr. Amilton Clair Pinto Seixas Neto (Suplente)**  
**Doutor em Biotecnologia pela Universidade Federal de Pelotas**

Dedico este trabalho à minha família e aos meus amigos. Muito obrigada por todo apoio durante a minha trajetória!

## **Agradecimentos**

Primeiramente agradeço aos meus pais, Viviane e Carlos, por terem me proporcionado a oportunidade de sempre estudar e me propiciarem todas as condições para que isso fosse possível. Por sempre me apoiarem e acreditarem que eu sou capaz de superar os obstáculos da vida. Ao meu irmão Jonathan, que apesar das brigas, sempre esteve do meu lado e me proporcionou vários momentos que eu guardo com carinho. Agradeço a minha vó Celila, por todo apoio e incentivo durante todos esses anos.

Sou imensamente grata a Mariana, por ter me ajudado e me apoiado em todos os momentos. Por sempre me ensinar, me incentivar e acreditar em mim. Agradeço muito por ter tido a oportunidade de acompanhar essa pesquisadora maravilhosa, que eu admiro muito e que me inspira a ser melhor. Além disso, agradeço muito pela amizade que temos e não tenho palavras suficientes para expressar o quanto sou grata por tudo.

Agradeço a minha orientadora e professora Lucielli Savegnago pelas oportunidades oferecidas, pelas valiosas contribuições dadas durante a minha vida acadêmica e por todo o apoio. Agradeço aos meus colegas do GPN que sempre me ajudaram e colaboraram para o meu aprendizado.

Agradeço aos meus colegas do curso, por terem compartilhado comigo tantos momentos durante esses anos de faculdade. Aos meus amigos por todo apoio e incentivo durante minha trajetória. Um agradecimento especial ao Yago, que esteve comigo em todos os momentos, tanto bons quanto difíceis, pela nossa amizade, por sempre ter me ajudado, me incentivado, me acolhido e acreditado em mim quando eu mesma não acreditava. Também agradeço muito a Alice, pelas risadas, pela amizade, pelo apoio e por ter deixado o processo de escrever este trabalho muito melhor com a sua companhia.

Agradeço a Universidade Federal de Pelotas por toda estrutura oferecida. A todos os professores e servidores do curso de Biotecnologia por todo aprendizado e contribuição para minha formação acadêmica.

Por último, agradeço a mim por nunca ter desistido.

**Muito Obrigada!**

“O futuro ainda não foi escrito, não existe, seu futuro é o que você quiser fazer. Portanto faça-o bem.”

Dr. Emmett Brown

## Resumo

FETTER, Jenifer. **Uma revisão bibliográfica investigando a vacina BCG como uma estratégia terapêutica para a Doença de Alzheimer**. 2021. 55f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biotecnologia) – Centro de Desenvolvimento Tecnológico, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2021.

Há um século, a vacina Bacillus Clamette-Guérin (BCG) estava sendo desenvolvida para o tratamento da tuberculose, auxiliando na proteção de milhões de pessoas em todo o mundo até a atualidade. Nos últimos anos, devido à descoberta do seu efeito na modulação do sistema imune, a vacina se tornou alvo de pesquisas para ser utilizada no tratamento de tumores na bexiga. O sucesso da BCG na terapia contra o câncer, incentivou outros estudos para investigar seu efeito na regulação do sistema imune, obtendo resultados promissores no tratamento de doenças autoimunes, como a diabetes. Devido a esses estudos, a BCG também mostrou ter efeito na regulação do metabolismo celular. Além da diabetes, outra doença autoimune em que a BCG demonstrou possuir efeitos, é no tratamento da esclerose múltipla, o que promoveu a possibilidade de que a BCG poderia ser utilizada como uma estratégia terapêutica para outras doenças neurodegenerativas. Nesse sentido, destaca-se a Doença de Alzheimer, uma doença neurodegenerativa e progressiva, caracterizada pela perda da memória, pelo declínio cognitivo e por mudanças neuropsiquiátricas. Sua patologia é caracterizada principalmente pelo acúmulo de placas beta-amilóide e emaranhados neurofibrilares. Além disso, outras hipóteses foram propostas ao longo dos anos e sua patologia tem sido relacionada com a perda sináptica dos neurônios colinérgicos, o estresse oxidativo, a neuroinflamação e a alteração no metabolismo da glicose. Por apresentar diversos fatores que contribuem para a sua patologia, a Doença de Alzheimer é marcada pela falta de um tratamento que atue em todos esses fatores e que seja eficaz. Desse modo, a utilização da vacina BCG pode ser vantajosa para o tratamento da doença, visto que é capaz de modular o sistema imune e de restaurar o metabolismo celular, possibilitando que as alterações causadas pela Doença de Alzheimer sejam reduzidas. Nesta revisão bibliográfica, elucidou-se a atividade da BCG no tratamento de algumas doenças e discutiu-se os mecanismos pelos quais a BCG poderia atuar na Doença de Alzheimer.

**Palavras-Chave:** Neuroinflamação, Metabolismo da glicose, Beta-amilóide, Hiperfosforilação da TAU



## Abstract

FETTER, Jenifer. **A literature review investigating the BCG vaccine as a therapeutic strategy for Alzheimer's Disease**. 2021. 55f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biotecnologia) – Centro de Desenvolvimento Tecnológico, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2021.

A century ago, the Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine was being developed for the treatment of tuberculosis, helping to protect millions of people worldwide until today. In recent years, due to the discovery of its effect on the modulation of the immune system, the vaccine has become the target of research to be used in the treatment of tumors in the bladder. The success of BCG in cancer therapy has encouraged other studies to investigate its effect on the regulation of the immune system, obtaining promising results in the treatment of autoimmune diseases, such as diabetes. Due to these studies, BCG has also been shown to have an effect on the regulation of cellular metabolism. In addition to diabetes, another autoimmune disease in which BCG has been shown to have effects, is in the treatment of multiple sclerosis, which promoted the possibility that BCG could be used as a therapeutic strategy for other neurodegenerative diseases. In this sense, Alzheimer's Disease stands out, a neurodegenerative and progressive disease, characterized by memory loss, cognitive decline and neuropsychiatric changes. Its pathology is characterized mainly by the accumulation of amyloid-beta plaques and neurofibrillar tangles. Furthermore, other hypotheses have been proposed over the years and their pathology has been related to the synaptic loss of cholinergic neurons, oxidative stress, neuroinflammation and changes in glucose metabolism. As it presents several factors that contribute to its pathology, Alzheimer's Disease is marked by the lack of a treatment that acts on all these factors and that is effective. Thus, the use of BCG vaccine can be advantageous for the treatment of the disease, since it is able to modulate the immune system and restore cellular metabolism, allowing the changes caused by Alzheimer's Disease to be reduced. In this literature review, the activity of BCG in the treatment of some diseases was elucidated and the mechanisms by which BCG could act in Alzheimer's Disease were discussed.

**Key word:** Neuroinflammation, Glucose metabolism, Amyloid-beta, Tau hyperphosphorylation

## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> A vacina BCG no tratamento do Câncer de Bexiga.....	23
<b>Figura 2.</b> A vacina BCG no tratamento da diabetes .....	26
<b>Figura 3.</b> Envolvimento do sistema colinérgico na Doença de Alzheimer .....	31
<b>Figura 4.</b> Formação das placas de $\beta$ -amilóide envolvidas na Doença de Alzheimer	32
<b>Figura 5.</b> Formação dos emaranhados neurofibrilares envolvidos na Doença de Alzheimer .....	34
<b>Figura 6.</b> Envolvimento do estresse oxidativo na Doença de Alzheimer .....	35
<b>Figura 7.</b> Envolvimento do processo de neuroinflamação na Doença de Alzheimer	36
<b>Figura 8.</b> Envolvimento do metabolismo da glicose na Doença de Alzheimer .....	39
<b>Figura 9.</b> A vacina BCG no tratamento da Doença de Alzheimer.....	44

## Lista de Tabelas

**Tabela 1:** Tabela contendo os principais estudos que relacionam a BCG e a DA.....41

## Lista de Abreviaturas e Siglas

- A $\beta$  – Proteína beta-amilóide
- AChE – Acetilcolinesterase
- Akt – Proteína quinase B
- APC – Células apresentadoras de antígenos
- APOE – Apolipoproteína E
- APP – Proteína precursora amiloide
- BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro
- BACE-1 –  $\beta$ -secretase
- BCG – Bacillus Calmette-Guérin
- CBNMI – Câncer de bexiga não-músculo invasivo
- CDK5 – Ciclina dependente de quinase 5
- DA – Doença de Alzheimer
- DAMP – Padrões moleculares associados ao perigo
- DM1 – Diabetes mellitus tipo-1
- ERNs – Espécies reativas de nitrogênio
- EROs – Espécies reativas de oxigênio
- FDA – Food and Drug Administration
- GM-CSF – Fator estimulador de colônia de granulócitos e macrófagos
- GSK-3 $\beta$  – Glicogênio sintase quinase-3 $\beta$
- HbA1c – Hemoglobina glicada
- IDE – Enzima degradadora de insulina
- IGF-1 – Fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1
- IL – Interleucina
- IFN $\gamma$  – Interferon gama
- MHC II – Complexo principal de histocompatibilidade de classe II
- MSF – Fator secretor de macrófagos
- NF- $\kappa$ B – Fator nuclear kappa B
- NGF – Fator de crescimento do nervo
- NMDA – Receptor Glutamatérgico N-metil D-aspartato
- NK – Linfócitos Natural Killers
- NO – Óxido nítrico
- NOD – Diabéticos não obesos

OMS – Organização Mundial da Saúde  
PAMP - Padrões de moléculas associadas a patógenos  
PI3K – fosfoinositideo- 3-quinase  
PSEN 1 – Presenilina 1  
PSEN 2 – Presenilina 2  
PKA – Proteína quinase A  
RRP – Receptor de reconhecimento de padrões  
Th 1 – Linfócitos T helper 1  
TLR – Receptor Toll-like  
TNF – Fator de necrose tumoral  
TRAIL - Ligante indutor de apoptose relacionado a TNF  
Treg – Células T reguladoras

## Sumário

1. Introdução.....	14
2. Objetivos.....	16
2.1 Objetivo Geral .....	16
2.2 Objetivos Específicos .....	16
3. Material e Método .....	17
4. Revisão Bibliográfica .....	18
4.1 <i>Mycobacterium bovis</i> Bacillus Calmette-Guérin .....	18
4.2 Utilização clínica da BCG.....	20
4.2.1 BCG no tratamento do câncer de bexiga.....	20
4.2.2 BCG no tratamento do melanoma .....	24
4.3 Perspectivas da utilização da BCG .....	24
4.3.1 BCG no tratamento da Diabetes Mellitus.....	24
4.3.2 BCG no tratamento da esclerose múltipla .....	27
4.4 Doença de Alzheimer .....	28
4.4.1 Hipóteses relacionadas ao desenvolvimento da Doença de Alzheimer. 30	
4.4.1.1 Hipótese Colinérgica .....	30
4.4.1.2 Hipótese amilodoigênica .....	31
4.4.1.3 Hipótese da hiperfosforilação da proteína TAU.....	33
4.4.1.4 Estresse oxidativo .....	34
4.4.1.5 Neuroinflamação .....	35
4.4.1.6 Metabolismo da glicose.....	37
4.4.2 Estratégias vacinais para o tratamento da Doença de Alzheimer .....	39
4.4.3 BCG no tratamento da Doença de Alzheimer.....	41
5. Considerações Finais .....	45
6. Referências.....	46

## 1. Introdução

A vacina Bacillus Calmette-Guérin (BCG) foi desenvolvida há mais de 100 anos para o tratamento da tuberculose e é considerada uma das vacinas mais seguras já desenvolvidas, contribuindo imensamente para a diminuição da mortalidade infantil (LAHEY; VON REYN, 2017). Nos últimos anos os estudos com a BCG foram direcionados para o tratamento de diversas doenças por apresentar atividade antitumoral e ter efeito na regulação do sistema imune e do metabolismo celular (KOWALEWICZ-KULBAT; LOCHT, 2017; SFAKIANOS et al., 2021).

Atualmente, além de seu uso ser aprovado para o tratamento contra a tuberculose, a vacina BCG é o padrão-ouro para o tratamento do câncer de bexiga, sendo utilizada há mais de 40 anos. A instilação de BCG nas células uroteliais da bexiga resulta na ativação de uma resposta imune inata e adaptativa, logo após a sua internalização. Essa resposta é mediada por linfócitos T helper (Th)1, ocasionando a liberação de diversas citocinas que poderão recrutar e ativar células do sistema imune para o local do tumor. Algumas das células do sistema imune recrutadas também poderão agir eliminando as células tumorais da bexiga e outras irão continuar a produção de citocinas (PETTENATI; INGERSOLL, 2018; HAN et al., 2020).

Devido a ação da BCG em induzir uma resposta imunológica, pesquisadores começaram a estudar o seu efeito no desequilíbrio do sistema imune causado por doenças autoimunes, como é o caso da diabetes mellitus tipo 1 e da esclerose múltipla. Diversos estudos relataram o efeito benéfico da BCG na modulação do sistema imune, sendo capaz de equilibrar o balanço entre as células T regulatórias e T auto reativas. Além disso, a BCG possui efeito na regulação do metabolismo celular, visto que é capaz de alterar o uso da fosforilação oxidativa pela glicólise aeróbica nas células imunes (RISTORI et al., 2018; KÜHTREIBER; FAUSTMAN, 2019).

O reposicionamento de fármacos ou vacinas tem surgido como uma estratégia para diminuir o tempo e os custos gastos para desenvolver um novo medicamento, uma vez que, utiliza um medicamento já existente para o tratamento de uma certa doença e identifica um novo uso. Além desses benefícios, o reposicionamento de fármacos ou vacinas é uma estratégia mais segura, visto que estes medicamentos já tiveram seu uso aprovado (PUSHPAKOM et al., 2018). O sucesso no reaproveitamento da BCG no câncer de bexiga e os resultados promissores no tratamento da diabetes e esclerose múltipla, instigaram a realização de estudos

utilizando a BCG como um tratamento em potencial contra a Doença de Alzheimer (DA) (GOFRIT et al., 2019a).

A DA é a principal causa de demência e afeta mais de 35 milhões de pessoas ao redor do mundo, possuindo um grande impacto no panorama socioeconômico atual. Além disso, a DA é marcada pela falta de um tratamento eficaz e que possua efeito em todas as características da doença. Somado a isso, o mecanismo pelo qual ocorre a patologia da DA, ainda não é bem definido, dificultando o desenvolvimento de novas terapias (CHEN; FU; IP, 2019).

O fato da população estar aumentando sua expectativa de vida, resulta em uma maior prevalência da doença devido ao maior fator de risco associado ao seu desenvolvimento ser o envelhecimento. Dessa maneira, torna-se necessário o desenvolvimento de um tratamento que seja eficaz e que atue sobre todas as características da DA (LI et al., 2021). Nesse sentido, considerando o efeito da BCG na regulação do sistema imune e do metabolismo celular, somado a importância da reposição de fármacos, aliado a necessidade de um tratamento eficaz para a DA, a seguinte revisão tem como objetivo analisar e elucidar a possível utilização da BCG como terapia para a DA.



## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivo Geral**

O objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão da literatura visando elucidar o uso da terapia da vacina Bacillus Calmette-Guérin (BCG) na Doença de Alzheimer (DA).

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Verificar em quais doenças o tratamento com BCG poderia ser utilizado;
- Realizar uma revisão, explicando a terapêutica da BCG em doenças como câncer de bexiga, melanoma, diabetes mellitus e esclerose múltipla;
- Descrever, na presente revisão, a fisiopatologia da Doença de Alzheimer;
- Elucidar, na forma de revisão, os mecanismos de ação do possível tratamento para a Doença de Alzheimer utilizando a vacina BCG.

### **3. Material e Método**

O presente trabalho foi elaborado em forma de revisão de literatura. Para isso, foi realizada uma pesquisa para coletar dados e informações sobre o tema “A vacina BCG como uma estratégia terapêutica para a Doença de Alzheimer”. A coleta dos dados e informações foi realizada através da busca por artigos científicos e revisões, em bancos de dados como o PubMed (NCBI), ScienceDirect e Google Acadêmico. No total foram coletados 117 artigos científicos e revisões, entre fev. 2006 até jun. 2021. As palavras-chaves utilizadas para a busca foram: BCG vaccine, BCG bladder cancer, BCG melanoma, BCG immunotherapy, BCG diabetes, BCG multiple sclerosis, Alzheimer’s disease, Alzheimer cholinergic theory, Alzheimer neuroinflammation, Alzheimer oxidative stress, Alzheimer amyloid- $\beta$ , Alzheimer tau hyperphosphorylation, Alzheimer glucose metabolism, BCG Alzheimer’s disease.

Após a busca e leitura, os artigos científicos e revisões coletados foram armazenados em uma pasta individual para posterior consulta e utilização dos mesmo para a realização dessa revisão.

## 4. Revisão Bibliográfica

### 4.1 *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin

A vacina BCG é amplamente administrada ao redor do mundo, principalmente em países onde a tuberculose é endêmica. Com uma cobertura vacinal de mais de 90% na maioria dos países, a BCG contribui para a saúde global desde a sua introdução na década de 1920, tendo sido administrada mais de quatro bilhões de doses (LAHEY; VON REYN, 2017; FATIMA et al., 2020; DOCKRELL; BUTKEVICIUTE, 2021). A BCG foi desenvolvida no Instituto Pasteur, na França por Léon Charles Albert Calmette e Jean-Marie Camille Guérin que iniciaram, em 1900, sua pesquisa com uma cepa de *Mycobacterium bovis*, isolada de uma vaca sofrendo de mastite tuberculosa (LUCA; MIHAESCU, 2013). Para realizar o cultivo da cepa, os pesquisadores utilizaram um meio contendo batata embebida em glicerol, mas observaram que os bacilos tendiam a crescer em aglomerados, sendo difícil a produção de uma suspensão homogênea. A fim de reduzir a produção de aglomerados dos bacilos, Calmette e Guérin adicionaram bile de boi ao meio e perceberam que isso levou a uma diminuição da virulência da subcultura de *M. bovis*. Com essa observação, iniciou-se o projeto para a produção de uma vacina a partir dessa cepa atenuada (LUCA; MIHAESCU, 2013; ABDALLAH; BEHR, 2017).

Em 1908, Calmette e Guérin deram início à cultura da cepa de *M. bovis*, originalmente isolada por Nocard, em seu meio contendo batata, glicerol e bile de boi e prosseguiram para a subcultura em três intervalos semanais por 11 anos. Após um total de 230 passagens, a cepa atenuada de *M. bovis* foi administrada em diferentes doses e vias, e demonstrou que o bacilo conferia proteção e falhava em estabelecer o processo patológico da tuberculose em modelos animais como preás, coelhos, vacas e cavalos (MIHAESCU, 2013; LAHEY; VON REYN, 2017). Além disso, a vacinação com a cepa foi capaz de proteger as vacas desafiadas com uma cepa de *M. bovis* virulenta, estabelecendo assim, a segurança e eficácia da vacina em modelos animais (ABDALLAH; BEHR, 2017).

Posteriormente, a BCG foi administrada pela primeira vez através da via oral em humanos. Em 18 de julho 1921, o pediatra e bacteriologista Benjamin Weill-Halle assistido por Raymond Turpin, aplicou a vacina em um recém-nascido, cuja mãe morreu de tuberculose poucas horas após o parto e estava sob tutela da avó que também estava com tuberculose. Não houve efeitos colaterais graves e a criança não

desenvolveu nenhum sintoma de tuberculose (LAHEY; VON REYN, 2017). A via oral foi escolhida pois Calmette considerava o trato gastrointestinal a via usual de infecção natural pelo bacilo da tuberculose. Com esse primeiro sucesso, outras crianças começaram a receber a BCG oralmente e até 1924 foram relatadas mais de 660 vacinações sem efeitos colaterais graves (LUCA; MIHAESCU, 2013; ABDALLAH; BEHR, 2017).

Devido a isso, o Instituto Pasteur em Lille aumentou os esforços para a produção da vacina e aproximadamente 114.000 crianças foram imunizadas entre 1924 e 1928. Além disso, em 1928, a Liga das Nações certificou a BCG como segura e a vacina começou a ser difundida mundialmente, causando uma queda na mortalidade por tuberculose (LAHEY; VON REYN, 2017). Contudo, 2 anos depois ocorreu o desastre de Lübeck na Alemanha, onde 250 recém-nascidos foram vacinados com um lote contendo uma cepa virulenta de *M. bovis*, levando à morte de 73 crianças por tuberculose. A causa foi atribuída à contaminação negligente da vacina por bacilos virulentos da tuberculose nos laboratórios de Lübeck, mas a confiança na BCG foi prejudicada (LUCA; MIHAESCU, 2013).

No final da década de 40, diversos estudos surgiram para mostrar o efeito da BCG na proteção contra a tuberculose e com o advento da II Guerra Mundial, o uso da vacina foi altamente recomendado por várias organizações internacionais, devido ao grande aumento dos casos de tuberculose. Em 1960, a Organização Mundial da Saúde (OMS) desenvolveu estratégias para a vacinação de rotina na população e, posteriormente, incluiu a BCG no Programa Expandido de Imunização (FATIMA et al., 2020). Atualmente, a OMS recomenda a vacinação de recém-nascidos pela via intradérmica com uma única dose em países ou locais com alta incidência de tuberculose (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Apesar de sua contribuição com a queda da mortalidade infantil, a BCG apresenta divergências com relação a duração da imunidade conferida e ainda, sua eficácia contra a tuberculose pulmonar em adultos. Uma das teorias que surgiu para explicar essas divergências é a de que uma exposição prévia a outras micobactérias ambientais afeta a replicação da BCG (TANG; YAM; CHEN, 2016). Outra teoria atribui essas discordâncias na eficácia à variação nas cepas de BCG, pois com a distribuição da vacina ao redor do mundo, a BCG foi propagada e mantida em diferentes laboratórios, o que acarretou na sua evolução em várias cepas geneticamente distintas e com diferentes propriedades (LUCA; MIHAESCU, 2013). Embora a BCG

apresente divergências na sua eficácia, a vacina permanece sendo uma das mais seguras e utilizadas no mundo e, devido a isso, novos esforços foram direcionados para estudos que identifiquem uma abordagem diferente para o uso da BCG.

## **4.2 Utilização clínica da BCG**

### **4.2.1 BCG no tratamento do câncer de bexiga**

O câncer de bexiga começa quando as células que compõe a bexiga se proliferam de maneira desordenada. É considerado a nona principal causa de morte dentre os tipos de câncer e estima-se que cerca de 4.517 pessoas morreram em 2019, devido a doença apenas no Brasil. Além disso, ocorre aproximadamente 430 mil novos casos de câncer de bexiga anuais ao redor do mundo (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2021).

A ideia de que a utilização de micobactérias poderia contribuir para o tratamento de câncer de bexiga começou em 1929, quando Raymond Pearl descobriu, através de estudos realizados em autópsias, que pacientes com tuberculose apresentavam uma redução na incidência de câncer (PEARL, 1929). Dessa forma, Pearl concluiu que havia uma ligação entre a tuberculose e o câncer, levando-o a sugerir que a tuberculina deveria ser testada como uma terapia contra o câncer (REDELMAN-SIDI; GLICKMAN; BOCHNER, 2014).

No final da década de 50, o Dr. Lloyd Old realizou vários experimentos onde administrou a BCG, através da via intravenosa, em camundongos (OLD; CLARKE; BENACERRAF, 1959). Os resultados mostraram que os camundongos que receberam a BCG eram mais resistentes ao transplante de tumores. Além disso, descobriu-se que a BCG ativa os macrófagos que secretam o fator de necrose tumoral (TNF), levando a inibição ou destruição de células cancerosas e a indução da necrose hemorrágica em tumores (HERR; MORALES, 2008). Em 1974, Berton Zbar descreveu que para o sucesso da terapia com a BCG, os tumores devem ser localizados, deve-se possuir uma quantidade limitada de células tumorais, a BCG deve ser viável e estar em contato direto com as células cancerosas (ZBAR; RAPP, 1974). Após esses estudos, o interesse em utilizar a BCG como terapia contra o câncer cresceu na comunidade científica e surgiram diversos ensaios clínicos utilizando a vacina contra vários tipos de câncer (REDELMAN-SIDI; GLICKMAN; BOCHNER, 2014).

O primeiro relato sobre o uso clínico da BCG como terapia contra o câncer de bexiga foi realizado por Alvaro Morales, um urologista, que em 1976 publicou os primeiros resultados de pacientes com câncer superficial de bexiga tratados com BCG através do método de instilação intravesical (MORALES; EIDINGER; BRUCE, 1976). Dos 10 pacientes com recorrente câncer de bexiga não-músculo invasivo (CBNMI), selecionados para o estudo clínico, 7 tiveram a frequência do tumor reduzida ou erradicada com a utilização da BCG. Em 1990, o FDA aprovou o uso da BCG intravesical para o tratamento de pacientes com CBNMI (PETTENATI; INGERSOLL, 2018). Após mais de 40 anos desde a sua primeira utilização, a terapia com a BCG continua sendo o padrão-ouro para o tratamento de CBNMI.

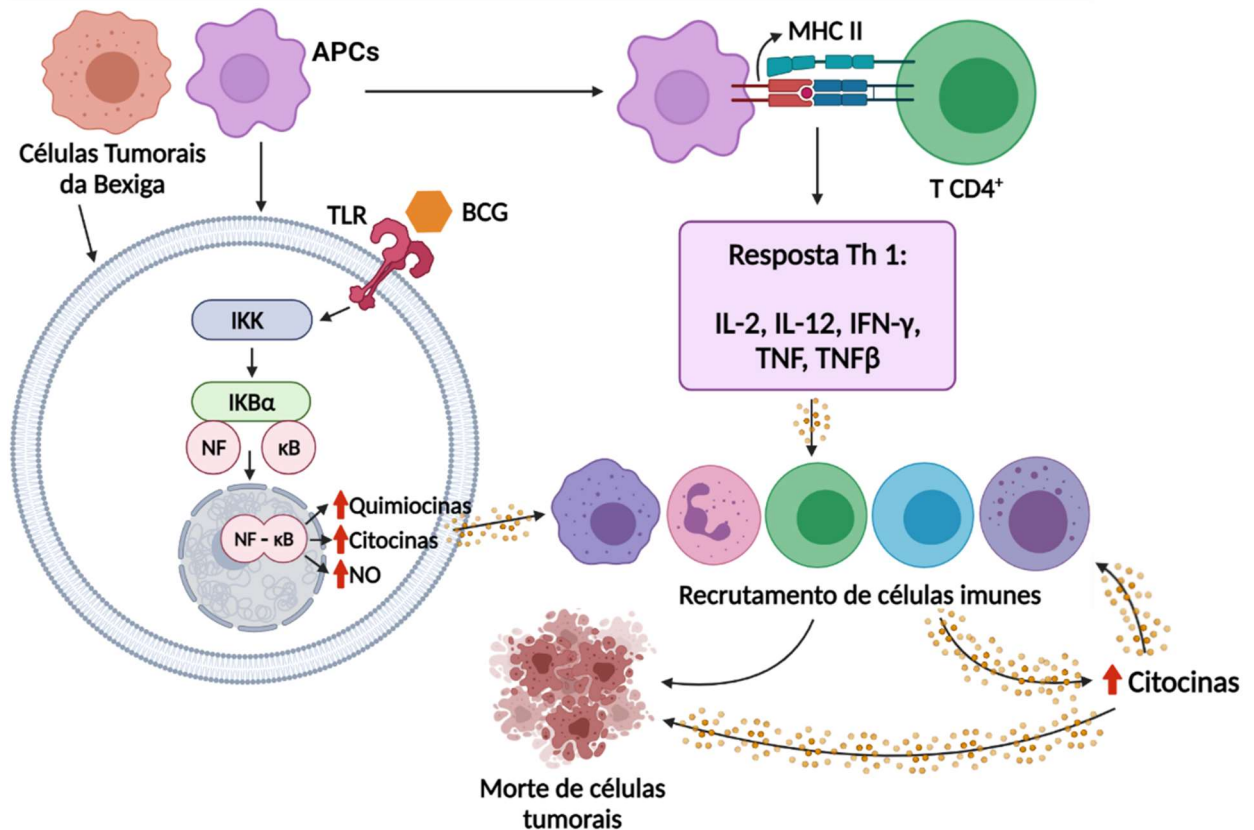
Apesar de ter passado mais de quatro décadas desde que a BCG é utilizada como terapia contra o câncer de bexiga, ainda não se sabe o mecanismo exato pelo qual a imunoterapia com BCG medeia a imunidade tumoral. Após a instilação de BCG, a indução da resposta imune se inicia com a fixação da BCG às células uroteliais. Estudos indicam que há duas hipóteses que explicam como acontece essa fixação: através de interação físico-química ou através de interação mediada por receptor-ligante específico. A interação físico-química ocorre após o dano à camada de glicosaminoglicanas presentes na parede do urotélio, permitindo a aproximação da BCG. Por outro lado, a interação mediada por receptor-ligante específico ocorre através da interação entre a fibronectina, ligada às células do urotélio pela integrina  $\alpha 5 \beta 1$ , e a proteína de ligação à fibronectina, presente na parede celular da BCG (BEVERS; KURTH; SCHAMHART, 2004; LARSEN et al., 2020).

A via pela qual ocorre a internalização da BCG nas células da bexiga ainda não é bem compreendida, mas sabe-se que apenas as células tumorais e as células reparadas após sofrerem algum dano, são capazes de internalizá-la (HAN et al., 2020). Acredita-se que um dos mecanismos em que as células uroteliais realizam a internalização da BCG, seja através da fagocitose, pois em tecidos que contém algum dano, a BCG fica exposta aos macrófagos residentes da bexiga (LARSEN et al., 2020). Outra hipótese proposta mostra que as células uroteliais são capazes de internalizar a BCG através de macropinocitose. Interessantemente, estudos mostram que para que esse processo ocorra, é necessário que haja alterações nas vias oncogênicas PTEN e RAS, que levaram ao aumento da captação de BCG pelas células tumorais da bexiga através do aumento da macropinocitose (HUANG et al., 2012; REDELMAN-SIDI et al., 2013). Somado a isso, estudos demonstraram que a

fixação e internalização da BCG nas células da bexiga, pode ser aumentada pela adição de fibronectina exógena e inibida por anticorpos  $\alpha 5$  ou  $\beta 1$  (REDELMAN-SIDI; GLICKMAN; BOCHNER, 2014).

Logo após a internalização da BCG, a resposta imunológica inata e adaptativa é induzida (Figura 1). A BCG apresenta estruturas conhecidas como padrões de moléculas associadas a patógenos (PAMPs) em sua membrana externa da parede celular. Devido a essa característica, a BCG é capaz de se ligar e ativar o receptor de reconhecimento de padrões (RRPs), principalmente receptor do tipo Toll (TLR), incluso na superfície das células tumorais da bexiga e das células apresentadoras de antígenos (APCs) (BRANDAU; SUTTMANN, 2007). A ativação do TLR leva a ativação da via de sinalização do fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) que será translocado para o núcleo onde irá promover a transcrição e secreção de diversas citocinas e quimiocinas, dando início a indução da resposta imune (HAN et al., 2020). A internalização da BCG, também pode levar a produção de óxido nítrico (NO) pela via de sinalização do NF- $\kappa$ B nas células tumorais do urotélio, causando citotoxicidade direta (REDELMAN-SIDI; GLICKMAN; BOCHNER, 2014).

Além disso, a internalização da BCG acarreta no processamento de seus antígenos pelas APCs que irão se ligar ao complexo principal de histocompatibilidade de classe II (MCH II), levando a apresentação de antígenos aos linfócitos T CD4<sup>+</sup>. Interessantemente, devido a exposição a BCG, as células tumorais da bexiga também são capazes de atuar como APCs através do aumento da expressão de MHC II na superfície celular (REDELMAN-SIDI; GLICKMAN; BOCHNER, 2014). A apresentação dos antígenos aos linfócitos T CD4<sup>+</sup> fará com que estes sejam estimulados e diferenciados, induzindo uma resposta imune, principalmente, de linfócitos Th1, caracterizada pela produção massiva de diversas citocinas (ASKELAND et al., 2012). Estudos indicam que, o sucesso da instilação com BCG se deve a produção de interleucina (IL)-2, IL-12, interferon-gama (IFN $\gamma$ ), TNF e TNF $\beta$  pelas células Th1, enquanto que uma resposta provocada pelas células Th2 produz IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 e tem sido relacionada ao insucesso da terapia (HAN et al., 2020; LARSEN et al., 2020). Somado a isso, como resultado da secreção de citocinas, diversas células do sistema imune são recrutadas para a parede da bexiga e ativadas, como granulócitos, macrófagos, linfócitos CD4<sup>+</sup>, linfócitos CD8<sup>+</sup> citotóxicos, linfócitos natural killers (NK). Estas células poderão continuar a produzir citocinas ou poderão eliminar as células tumorais (PETTENATI; INGERSOLL, 2018).



**Figura 1.** A vacina BCG no tratamento do Câncer de Bexiga. BCG é capaz de se ligar e ativar o TLR, incluso na superfície das células tumorais da bexiga e das APCs. Essa ligação ativa a via de sinalização do NF-κB que será translocado para o núcleo onde irá promover a transcrição de diversas citocinas e quimiocinas que poderão recrutar células imunes. Além disso, a BCG será processada pelas APCs e seus antígenos se ligarão ao MHC II, posteriormente levando a apresentação desses antígenos aos linfócitos T CD4+. Isso fará com que os linfócitos T CD4+ se diferenciem, induzindo uma resposta imune Th1 que é caracterizada pela produção massiva de diversas citocinas. Estas citocinas irão recrutar diversas células do sistema imune que poderão causar a morte das células tumorais ou produzirão mais citocinas. Estas irão auxiliar na morte das células tumorais ou irão recrutar mais células do sistema imune. APCs: células apresentadoras de antígenos; BCG: vacina Bacillus Calmette-Guérin; TLR: receptor tipo Toll; IKK: complexo quinase IκB; NF-κB: fator nuclear kappa B; NO: óxido nítrico; Th 1: linfócito T helper 1; IL: interleucina; IFNγ: interferon-gama; TNF: fator de necrose tumoral. Fonte: elaborado pela autora através do Biorender.

Os neutrófilos, quando estimulados pela BCG, promovem a secreção do ligante indutor de apoptose relacionado a TNF (TRAIL), um membro da família TNF, capaz de induzir a apoptose de células tumorais. Além disso, os neutrófilos são células fagocíticas e geram espécies reativas de oxigênio (EROs), demonstrando seu papel na atividade antitumoral (PETTENATI; INGERSOLL, 2018). A instilação de BCG também estimula os macrófagos a realizarem a fagocitose de células tumorais e leva à produção de fator secretor de macrófago (MSF), que pode induzir a produção de NO. Outras células imunes, como as NK e os linfócitos T CD8<sup>+</sup>, quando estimulados pela BCG, podem eliminar as células tumorais através da citotoxicidade (HAN et al., 2020).



## **4.2.2 BCG no tratamento do melanoma**

Além da BCG ser utilizada para o tratamento do câncer de bexiga, a vacina também pode ser utilizada clinicamente como imunoterapia para o melanoma (LOCHT; LERM, 2020). O melanoma ocorre quando os melanócitos se transformam em células malignas e se proliferam de maneira desordenada. É considerado responsável pela maioria das mortes relacionadas ao câncer, devido, principalmente, a sua alta capacidade em provocar metástase. Além disso, nas últimas décadas, a incidência de melanoma tem aumentado drasticamente ao redor do mundo, o que pode ser devido a maior exposição solar (LEONARDI et al., 2018; SAYAN et al., 2021).

A imunoterapia com BCG para o tratamento do melanoma começou a ser utilizada na década de 1970, quando Donald Morton relatou pela primeira vez o uso da BCG intralesional em pacientes diagnosticados com melanoma (MORTON et al., 1970). Atualmente, a BCG permanece sendo utilizada clinicamente para tratar o melanoma através do método de terapia intralesional. Assim como no tratamento do câncer superficial de bexiga, não se sabe muito bem os mecanismos pelos quais a imunoterapia com BCG atua no melanoma. Acredita-se que a BCG provoca uma resposta imune inata e adaptativa ao se ligar aos TLR, induzindo a produção de diversas citocinas que irão recrutar as células imunes para o local do tumor (BENITEZ et al., 2019; KREMENOVIC; SCHENK; LEE, 2020).

## **4.3 Perspectivas da utilização da BCG**

### **4.3.1 BCG no tratamento da Diabetes Mellitus**

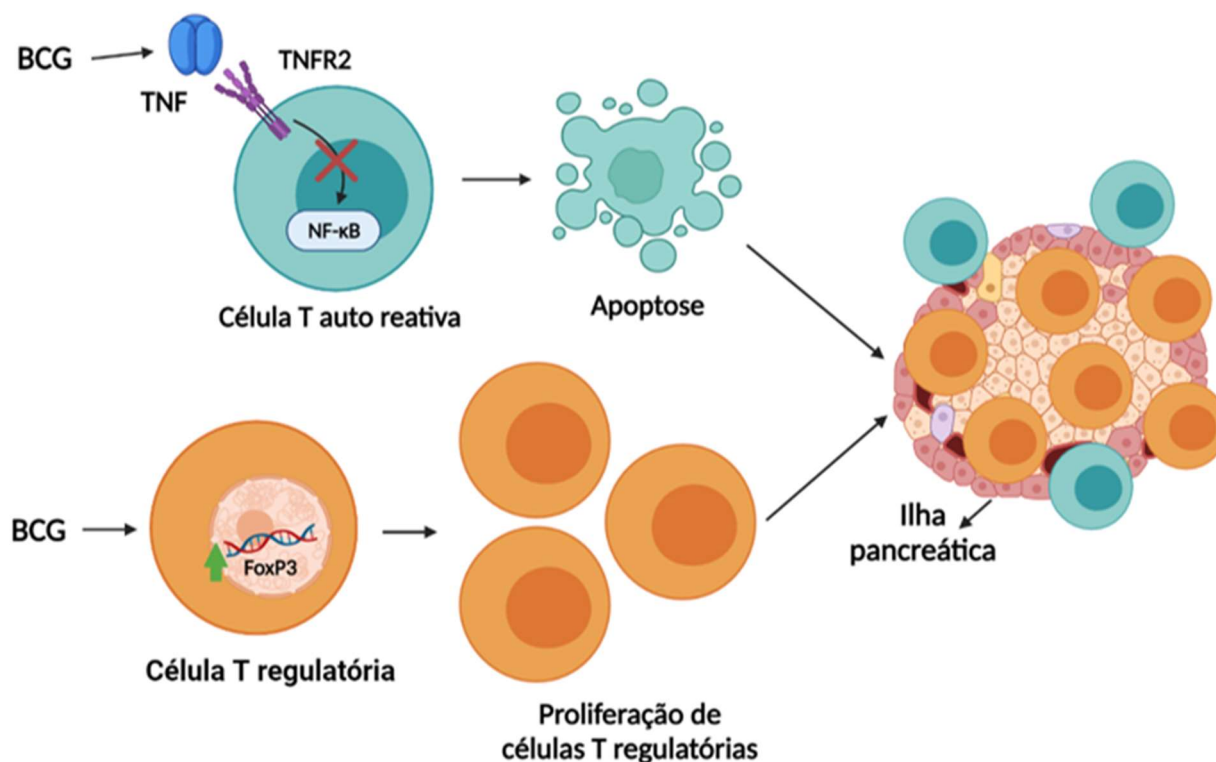
Além da BCG ter contribuído significativamente no campo da oncologia, descobriu-se que a vacina também poderia favorecer a área das doenças autoimunes e metabólicas, devido a sua capacidade em reprogramar as células imunológicas e alterar o metabolismo celular (CHANG et al., 2020). A Diabetes Mellitus tipo-1 (DM1) é uma doença autoimune caracterizada pela destruição das células- $\beta$  das ilhotas de Langerhans, levando ao desequilíbrio da insulina e a consequente hiperglicemia (NORRIS; JOHNSON; STENE, 2020). Segundo a OMS, cerca de 422 milhões de pessoas possuem diabetes ao redor do mundo e estima-se que aproximadamente 1,5 milhão de mortes foram causadas por essa doença (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Uma das teorias que busca explicar o aumento dos casos de doenças autoimunes, como a diabetes, é a teoria da higiene que hipotetiza que a falta de interação entre os microrganismos, presentes no meio ambiente, e o sistema imune do hospedeiro durante a infância pode prejudicar a regulação da resposta imune. Devido a isso, a introdução de microrganismos, como o *M. bovis* presente na BCG, pode trazer benefícios às funções do sistema imune (BACH, 2021).

A vacinação de BCG como uma possível estratégia terapêutica para o tratamento da DM1 começou a ser estudada na década de 1990, onde diversas pesquisas utilizando camundongos diabéticos não obesos (NOD), como modelo animal, relataram a proteção induzida por BCG (YAGI et al., 1991; STIENSTRA; NETEA, 2018). Estudos mais recentes sugerem que a vacinação repetida de BCG é capaz de induzir os linfócitos T reguladores (Treg) e de eliminar os linfócitos T citotóxicos, regulando o sistema imune (Figura 2). Entretanto o mecanismo pelo qual a BCG modula o sistema imune na DM1, ainda não é bem elucidado (KOWALEWICZ-KULBAT; LOCHT, 2017).

Estudos indicam que a citocina TNF desempenha um importante papel na regulação do sistema imune, pois atua na via de sinalização do NF- $\kappa$ B. Descobriu-se que em indivíduos com DM1, as células T auto reativas que apresentavam defeito na via de sinalização do NF- $\kappa$ B, eram mais suscetíveis a morte celular programada quando expostas por TNF. O tratamento com BCG leva a indução de TNF fazendo com que as células T auto reativas fiquem mais suscetíveis a apoptose (FAUSTMAN, 2018; RISTORI et al., 2018).

Além disso, o tratamento com BCG causa modificações epigenéticas nas células Treg. Os genes de tolerância das células Treg, principalmente o FoxP3, desempenham um papel importante na regulação dessas células. Estudos indicam que mutações no gene FoxP3 desregulam o sistema imune, levando a doenças autoimunes. Nesse caso, a BCG apresenta um efeito benéfico, visto que promove a desmetilação deste gene, aumentando sua expressão e induzindo a proliferação das células Treg (LI et al., 2015; KÜHTREIBER; FAUSTMAN, 2019).



**Figura 2.** A vacina BCG no tratamento da diabetes. A BCG é capaz de induzir o TNF que provoca a ativação da via de sinalização do NF-κB. Entretanto em indivíduos com diabetes, as células T auto reativas apresentam uma falha nessa via de sinalização, tornando-as mais suscetíveis a morte celular programada quando expostas por TNF. Além disso, a BCG causa modificações epigenéticas nas células T regulatórias, pois promove a desmetilação do gene FoxP3, aumentando sua expressão e induzindo a proliferação das células T regulatórias. Isso resulta na diminuição das células auto reativas e no aumento das células T regulatórias nas ilhas pancreáticas, causando um equilíbrio no balanço do sistema imune. BCG: vacina Bacillus Calmette-Guérin; TNF: fator de necrose tumoral; TNFR2 receptor do fator de necrose tumoral 2. NF-κB: fator nuclear kappa B. Fonte: adaptado de KÜHTREIBER; FAUSTMAN (2019) e elaborado pela autora através do Biorender.

A vacinação com a BCG também é capaz de reduzir os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), um marcador que indica o nível de glicemia no sangue, para níveis quase normais, demonstrando que a BCG também tem efeitos na regulação metabólica (KÜHTREIBER; FAUSTMAN, 2019). Os mecanismos pelos quais as células do sistema imune produzem energia são através da fosforilação oxidativa, que é caracterizada pela baixa utilização de glicose celular e aumento da utilização do Ciclo de Krebs para produção de energia. Além disso, a energia pode ser obtida através da glicólise aeróbica onde se tem uma alta utilização de glicose celular e formação de purinas através da via pentose-fosfato, de modo que as etapas glicolíticas tardias, como o Ciclo de Krebs são menos utilizadas para a produção de energia (KÜHTREIBER et al., 2018).

Em indivíduos com DM1, ocorre um desequilíbrio no metabolismo celular, causando o aumento da utilização da fosforilação oxidativa e a supressão da glicólise

aeróbica pelas células, o que leva a uma diminuição na utilização da glicose. O tratamento com a BCG é capaz de restaurar o equilíbrio metabólico, devido a sua capacidade em alterar a utilização da fosforilação oxidativa para a glicólise aeróbica, resultando em uma aceleração da utilização da glicose para formação de energia pelas células do sistema imune e, com isso, diminuindo os níveis de glicose sistêmica (FAUSTMAN, 2020). Além disso, a glicólise é capaz de sustentar a indução e manutenção do gene *Foxp3*, cuja expressão é crucial para a manutenção das células Treg (RISTORI et al., 2018).

Ademais, pacientes com DM1 apresentam demasiada produção de corpos cetônicos que pode ser resultado do excesso de utilização da fosforilação oxidativa, pois isto leva a uma grande produção de metabólitos que irão para o Ciclo de Krebs, fazendo com que tenha uma maior tendência a produzir os mesmos. Como a BCG equilibra o metabolismo energético através da normalização da utilização glicólise aeróbica e a via da pentose-fosfato é ativada para a produção de purinas, poucos metabólitos serão direcionados para o Ciclo de Krebs, diminuindo a tendência de produzir os corpos cetônicos (KÜHTREIBER; FAUSTMAN, 2019).

#### **4.3.2 BCG no tratamento da esclerose múltipla**

Outra doença autoimune onde pode-se utilizar a BCG como terapia, é a esclerose múltipla, uma doença inflamatória que afeta o sistema nervoso central (SNC) e que é caracterizada pela desmielinização e perda axonal. Acredita-se que a esclerose múltipla seja causada pelo desequilíbrio entre células T auto reativas ativadas e Treg (JAFARI; BABAJANI; REZAEI-TAVIRANI, 2021). Estima-se que cerca de 1 milhão de pessoas vivem com esclerose múltipla nos Estado Unidos (NACIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY, 2020)

Assim como na DM1, o tratamento com BCG leva a uma indução do TNF fazendo com que as células T auto reativas fiquem mais suscetíveis a apoptose. Além disso, a BCG também provoca uma alteração do uso de fosforilação oxidativa pela glicólise aeróbica nas células imunes. Devido a esses estudos iniciais utilizando a BCG como terapia para a esclerose múltipla, iniciou-se pesquisas direcionadas a outras doenças neurodegenerativas como a Doença de Alzheimer (RISTORI et al., 2018).

#### 4.4 Doença de Alzheimer

A DA é a forma mais comum de demência e é responsável por 60-70% de todos os casos de demência. Acredita-se que 50 milhões de pessoas apresentam algum tipo de demência e que até o ano de 2050, o número de pessoas que terá essa doença será de aproximadamente 132 milhões (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020). Além disso, estima-se que uma a cada três pessoas com mais de 65 anos, morrem de DA ou outro tipo de demência, sendo a quinta principal causa de morte no mundo (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2021). A DA também apresenta um dos principais problemas de saúde pública, tendo um impacto econômico e social, visto que gera um custo anual estimado em U\$ 818 bilhões com o tratamento doença. Em 2030, estima-se que esse valor chegará a U\$ 2 trilhões, podendo prejudicar drasticamente o setor econômico e da saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

A DA é uma doença neurodegenerativa e progressiva, caracterizada pela perda da memória, pelo declínio cognitivo e por mudanças neuropsiquiátricas (BREIJYEH; KARAMAN, 2020). A primeira descrição da doença ocorreu em 1906 pelo Dr. Alois Alzheimer que realizou estudos pós morte onde descobriu alterações histopatológicas no córtex cerebral de uma paciente. Mais tarde, o Dr. Alzheimer publicou suas descobertas na 37ª convenção de psiquiatras do sudoeste alemão. Em 1910, após sua morte, seu colega de trabalho Emil Kraepelin deu o nome à doença em sua homenagem (LIU et al., 2019).

Clinicamente, a DA é dividida na forma familiar que afeta cerca de 1-5% de todos os indivíduos diagnosticados com DA e ocorre precocemente, normalmente antes dos 50 anos. Além disso, a DA também é dividida na forma esporádica que acomete 95% dos indivíduos diagnosticados e acontece de forma tardia, após os 65 anos (KOZLOV et al., 2017).

Diversos fatores de risco tem sido relatados e estão relacionados ao desenvolvimento da patologia da DA, sendo o principal deles o envelhecimento, pois a taxa de prevalência e incidência da doença aumentam drasticamente com o avanço da idade (ARMSTRONG, 2019). Evidências também sugerem que alguns genes podem aumentar o risco de desenvolver a DA, como a proteína precursora amiloide (APP), a presenilina 1 (PSEN 1) e a presenilina 2 (PSEN 2) que estão envolvidas na forma familiar da doença e a apolipoproteína E (APOE) que está principalmente relacionada a DA esporádica. Outros fatores de risco que foram descritos são doenças

cerebrovasculares, hipertensão, obesidade, diabetes, estresse, depressão, sono inadequado, tabagismo e colesterol elevado. Todos estes fatores podem contribuir significativamente para o aumento da probabilidade de desenvolver a DA (VINICIUS et al., 2019).

Os tratamentos farmacológicos aprovados pelo FDA e disponíveis comercialmente consistem em duas classes de fármacos: os anticolinesterásicos (inibidores da enzima acetilcolinesterase (AChE)) e um antagonista do receptor N-metil D-aspartato (NMDA) (CUMMINGS; TONG; BALLARD, 2019). Entretanto, esses fármacos possuem efeito paliativo, amenizando apenas os sintomas da doença, mas sem apresentar efeito significativo no processo de neurodegeneração. Além disso, atuam em apenas uma característica da DA, sendo que a mesma apresenta um caráter complexo e multifatorial (DONG et al., 2019).

A classe dos anticolinesterásicos atua inibindo a enzima AChE e consequentemente aumentando a disponibilidade de acetilcolina na fenda sináptica. Essa classe de fármacos é utilizada para tratar os sintomas no estágio leve e moderado da doença. Os medicamentos que fazem parte são a donepezila, rivastigmina e galantamina. Além disso, também se utilizava a tacrina, mas como possuía muitos efeitos colaterais, seu uso foi descontinuado (JOE; RINGMAN, 2019; HAAKE et al., 2020). A memantina é o único medicamento aprovado utilizado para tratar o estágio severo da doença. Por ser um antagonista do receptor glutamatérgico NMDA, a memantina atua bloqueando os receptores NMDA e inibindo o influxo excessivo de  $Ca^{2+}$ , assim, evitando que ocorra a excitotoxicidade e consequente morte celular dos neurônios de glutamato (WANG; REDDY, 2017).

Entretanto, recentemente foi aprovado pelo FDA uma nova terapia para a DA. O medicamento da empresa Biogen, conhecido como Aducanumab (nome comercial Aduhelm), consiste em um anticorpo monoclonal e atua eliminando os agregados de  $A\beta$ . Desse modo, esta terapia é capaz de agir diretamente na fisiopatologia da DA, ao invés de apenas amenizar os sintomas como os medicamentos descritos anteriormente. Além disso, Aducanumab mostrou grande potencial no tratamento do estágio inicial da DA. Porém existem algumas controvérsias sobre a sua eficácia, visto que não há evidências de que este medicamento cause uma melhora dos sintomas cognitivos. Além disso, o Aducanumab ainda não está disponível comercialmente e estima-se que apresentará um alto custo, limitando seu uso a apenas uma parcela dos pacientes acometidos pela DA (CUMMINGS et al., 2021; MULLARD, 2021).

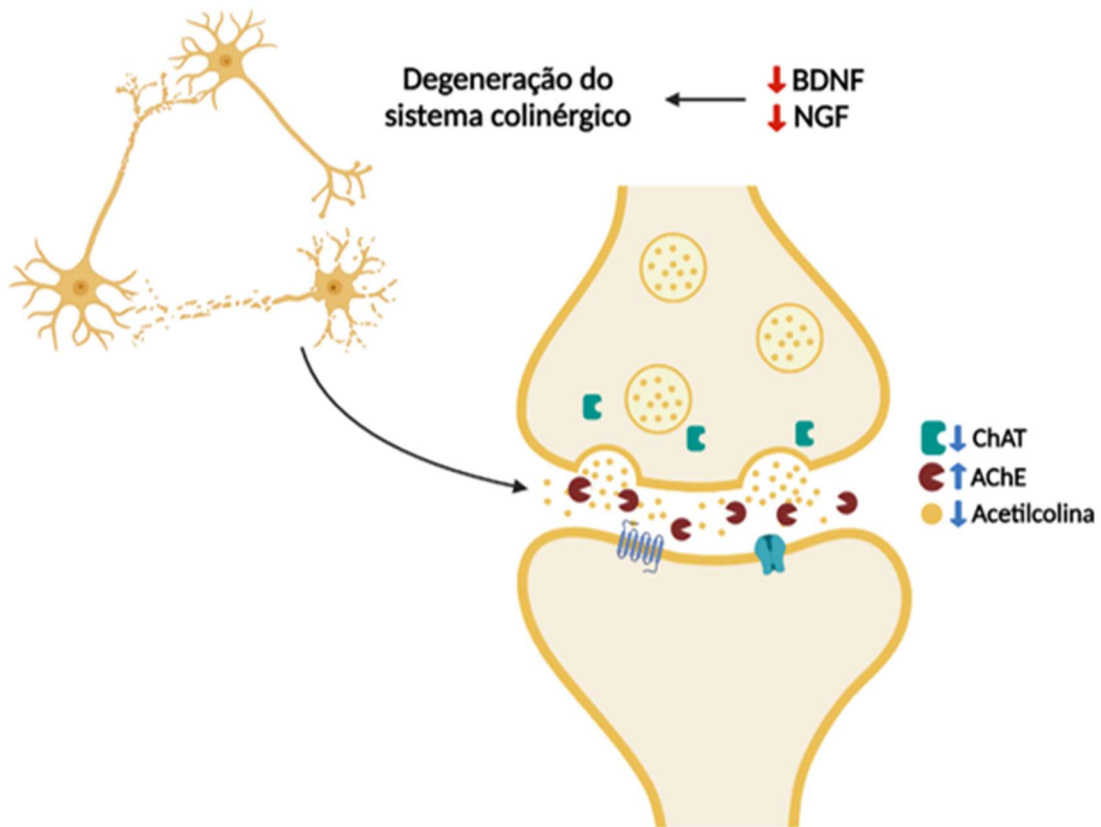
A neuropatologia da DA é caracterizada pelo acúmulo de placas senis compostas de proteína beta-amilóide (A $\beta$ ) e emaranhados neurofibrilares formados através da hiperfosforilação da proteína TAU, acometendo principalmente o córtex cerebral e o hipocampo (BUSCHE; HYMAN, 2020). Por ser uma doença multifatorial, evidências mostram que estes eventos estão relacionados a alterações adicionais no cérebro de pacientes com DA, como a neuroinflamação, o estresse oxidativo e a perda sináptica dos neurônios colinérgicos. Ao longo dos anos, diversas hipóteses foram estabelecidas a fim de obter um melhor entendimento dos mecanismos envolvidos na neuropatologia da DA (LIU et al., 2019).

#### **4.4.1 Hipóteses relacionadas ao desenvolvimento da Doença de Alzheimer**

##### **4.4.1.1 Hipótese Colinérgica**

Os neurônios colinérgicos são responsáveis pela síntese do neurotransmissor acetilcolina que desempenha um importante papel na formação da memória e aprendizado (FERREIRA-VIEIRA et al., 2016). A hipótese colinérgica demonstrou pela primeira vez a redução da atividade de enzimas do sistema colinérgico como a colina acetiltransferase e o aumento da atividade da enzima AChE em pacientes acometidos pela DA. Conseqüentemente, a disponibilidade de acetilcolina na fenda sináptica é reduzida (BOWEN et al., 1976). Nesse sentido, a degeneração do sistema colinérgico e conseqüente perda sináptica desses neurônios pode estar presente no início e progressão da doença, sendo um dos principais marcadores biológicos correlacionados com os sintomas cognitivos e de memória (HAMPEL et al., 2018).

Além disso, acredita-se que as neurotrofinas como o fator de crescimento do nervo (NGF) e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), estão relacionados com a perda da função colinérgica. Isso se deve ao fato de que o NGF está envolvido no desenvolvimento da função colinérgica e a sua redução leva a diminuição da neurotransmissão colinérgica, visto que causa o encolhimento dos neurônios colinérgicos e a redução das fibras. Além disso, a diminuição do BDNF hipocampal, resulta em lesões nos neurônios colinérgicos (BARAGE; SONAWANE, 2015; HACHISU et al., 2015) (Figura 3).

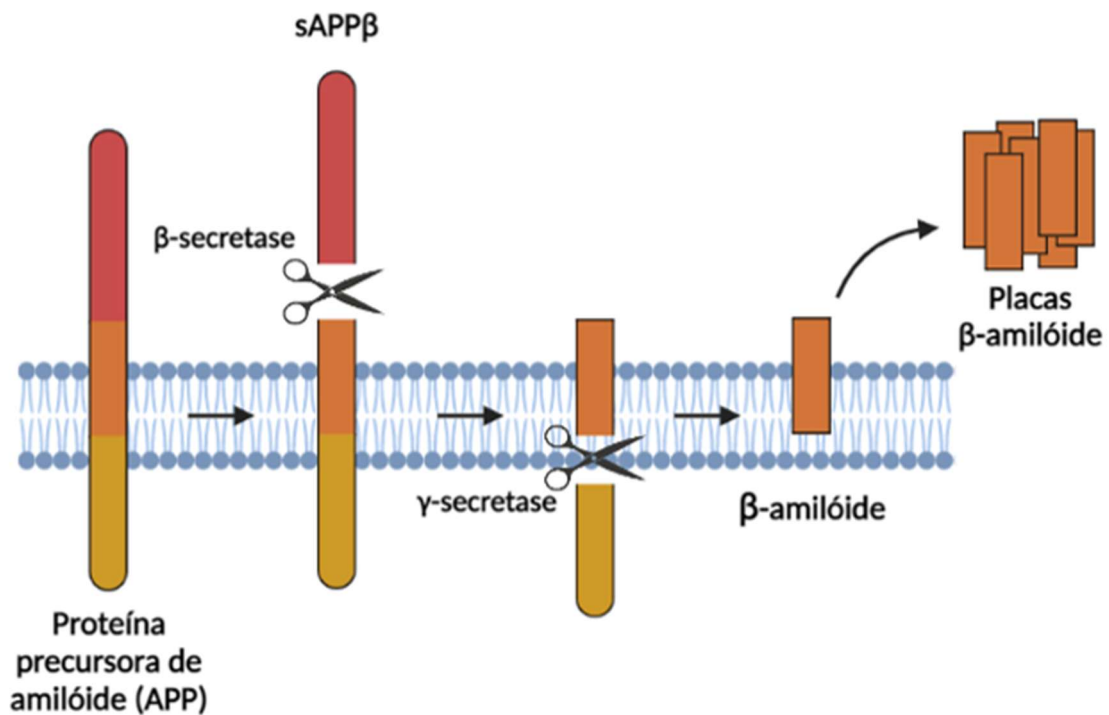


**Figura 3.** Envolvimento do sistema colinérgico na Doença de Alzheimer. Evidências sugerem que as neurotrofinas como o NGF e o BDNF, estão relacionados com a perda da função colinérgica, levando a diminuição da neurotransmissão dos neurônios colinérgicos. Devido a isso, ocorre a redução da atividade de enzimas do sistema colinérgico como a colina acetiltransferase e o aumento da atividade da enzima AChE, responsável pela degradação da acetilcolina em acetil e colina. Conseqüentemente, a disponibilidade de acetilcolina na fenda sináptica é reduzida. BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro; NGF: fator de crescimento do nervo; ChAT: colina acetiltransferase; AChE: acetilcolinesterase. Fonte: adaptado de Fronza (2017) e elaborado pela autora através do Biorender.

#### 4.4.1.2 Hipótese amiloidogênica

A A $\beta$  é uma cadeia polipeptídica composta por 39-43 aminoácidos formados a partir da clivagem proteolítica da APP pela enzima  $\beta$ -secretase (BACE-1) e o complexo enzimático  $\gamma$ -secretase (nicastrin, presenilina-1, faringe anterior com defeito-1 e potenciador de presenilina-2), sequencialmente. Isso gera fragmentos de A $\beta$  de diferentes tamanhos, sendo os mais comuns A $\beta_{1-40}$  e com A $\beta_{1-42}$  (BARAGE; SONAWANE, 2015). Posteriormente, esses fragmentos agregam-se em vários tipos de estruturas, incluindo oligômeros, protofibrilas e fibrilas amilóides, levando a formação das placas senis, postuladas como causadoras da DA (CHEN et al., 2017) (Figura 4).





**Figura 4.** Formação das placas de  $\beta$ -amilóide envolvidas na Doença de Alzheimer. A APP é clivada proteoliticamente pela enzima  $\beta$ -secretase e pelo complexo enzimático  $\gamma$ -secretase, respectivamente. Isso gera fragmentos de  $\beta$ -amilóide de diferentes tamanhos que poderão se agregar e formar placas senis de  $\beta$ -amilóide. sAPP $\beta$ : proteína precursora de  $\beta$ -amilóide solúvel. Fonte: adaptado de CHEN et al. (2017) e elaborado pela autora através do Biorender.

O acúmulo das placas senis no ambiente cerebral extracelular pode levar a excitotoxicidade, visto que se são capazes de se ligar aos receptores glutamatérgico N-metil D-aspartato (NMDA), causando o influxo de  $\text{Ca}^{2+}$  (KAMAT et al., 2016). Somado a isso, o acúmulo de  $\text{A}\beta$  leva a ativação da microglia e consequente produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias que estão relacionadas ao processo neuroinflamatório decorrido na DA (WEBERS; HENEKA; GLEESON, 2020).

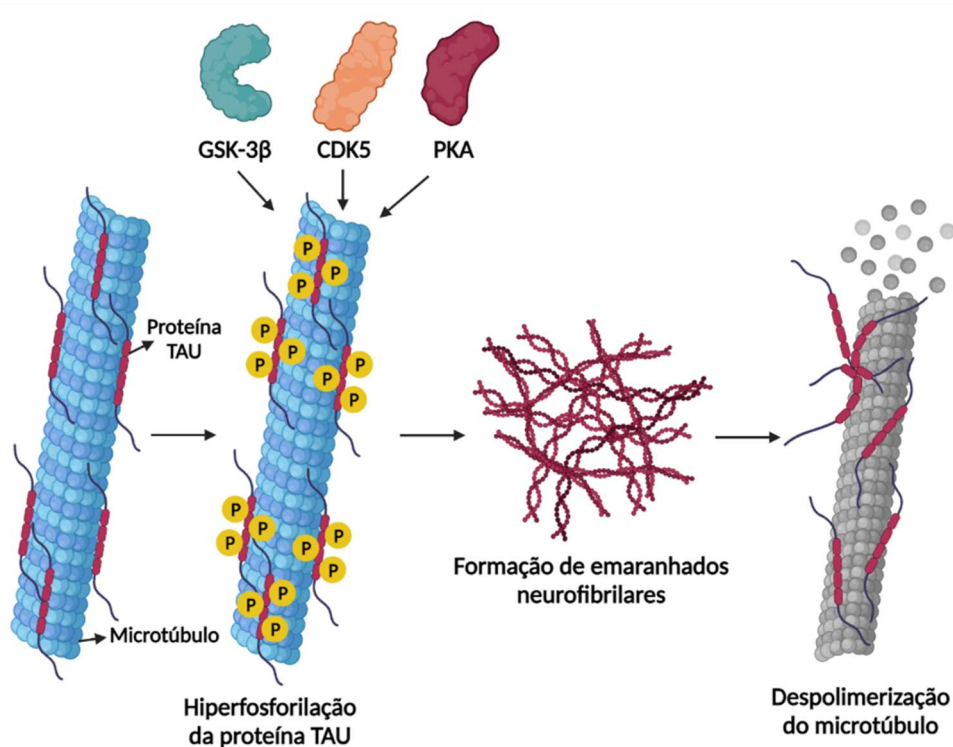
Estudos posteriores também demonstraram que alterações genéticas patogênicas nos genes PSEN1 e PSEN2, alteram o padrão de clivagem da  $\gamma$ -secretase e levam a produção anormal de  $\text{A}\beta$ , tendo uma maior produção de  $\text{A}\beta_{1-42}$  do que  $\text{A}\beta_{1-40}$ , causando a forma familiar da doença (HOOGMARTENS; CACACE; BROECKHOVEN, 2021). Além disso, outra mutação genética pode estar envolvida no desenvolvimento da DA. O alelo  $\epsilon 4$  do gene da APOE foi identificado como o principal fator de risco genético no desenvolvimento da forma esporádica da doença. Ainda não se sabe muito bem como a APOE4 está relacionada a  $\text{A}\beta$ , mas estudos sugerem que a APOE4 pode levar ao aumento da agregação de peptídeo  $\text{A}\beta$  e pode prejudicar a depuração de  $\text{A}\beta$  no cérebro (CASTELLANI; PLASCENCIA-VILLA; PERRY, 2019).

#### 4.4.1.3 Hipótese da hiperfosforilação da proteína TAU

Além da formação de placas senis de A $\beta$ , outro importante biomarcador relacionado a patogênese da doença, é a proteína TAU. Esta proteína pertence a uma família de proteínas que possuem função de estabilizar a formação dos microtúbulos, principalmente nos axônios neuronais. Deste modo, a regulação da dinâmica dos microtúbulos e o transporte axonal mediado pelos microtúbulos é dependente da TAU (MURALIDAR et al., 2020).

A proteína TAU é uma fosfoproteína composta por vários resíduos de serina e treonina e a regulação da fosforilação e desfosforilação desses resíduos é realizada por quinases e fosfatases, respectivamente (JOUANNE; RAULT; VOISIN-CHIRET, 2017) (Figura 5). Dentre as quinases que regulam a fosforilação, a glicogênio sintase quinase-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ), a ciclina dependente de quinase 5 (CDK5) e a proteína quinase A (PKA), são as que desempenham um papel mais importante nessa regulação, já a principal fosfatase é a proteína fosfatase 2A. Quando ocorre uma hiperfosforilação da proteína TAU, inicia-se a formação de emaranhados neurofibrilares intracelulares, resultando na despolimerização dos microtúbulos, prejudicando a transmissão do sinal dentro e entre os neurônios (GAO et al., 2018; LIU et al., 2019).

Essa patologia da proteína TAU está intrinsicamente associada a perda de memória e a alterações na plasticidade sináptica encontradas na DA. Além da DA, os emaranhados neurofibrilares foram encontrados em várias outras doenças neurodegenerativas, nomeadas como taupatias (NASERI et al., 2019).



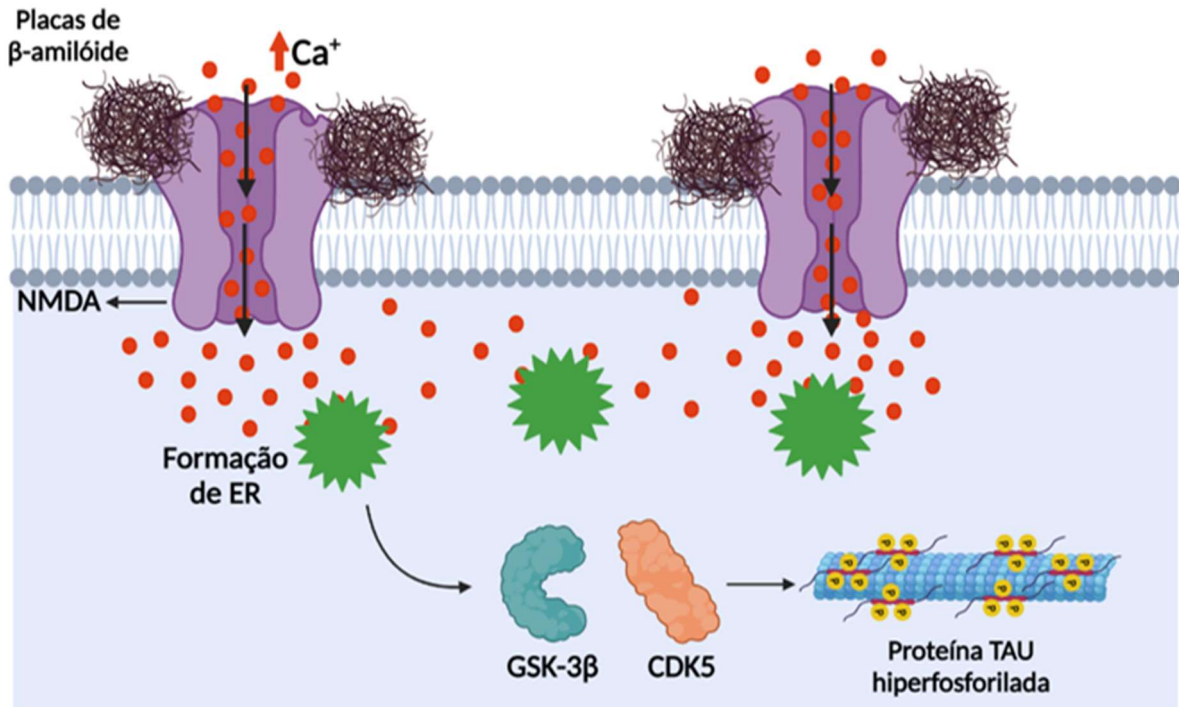
**Figura 5.** Formação dos emaranhados neurofibrilares envolvidos na Doença de Alzheimer. A fosforilação da proteína TAU, presente nos microtúbulos, é regulada pelas quinases GSK-3 $\beta$ , CDK5 e PKA. Quando ocorre uma hiperfosforilação da proteína TAU, os emaranhados neurofibrilares são formados o que resulta na despolimerização dos microtúbulos. GSK-3 $\beta$ : glicogênio sintase quinase-3 $\beta$ ; CDK5: ciclina dependente de quinase 5; PKA: proteína quinase A. Fonte: adaptado de Fronza (2017) e elaborado pela autora através do Biorender.

#### 4.4.1.4 Estresse oxidativo

Em adição a hipótese colinérgica, da A $\beta$  e da hiperfosforilação da proteína TAU, outro mecanismo foi proposto para explicar as alterações encontradas no cérebro de pacientes com DA. O estresse oxidativo é caracterizado pelo desequilíbrio entre as moléculas pró-oxidantes e antioxidantes, resultando em uma série de danos as biomoléculas do organismo humano (TÖNNIES; TRUSHINA, 2017). Devido a fatores como a abundância de lipídeos, a alta demanda de energia, o alto consumo de oxigênio e a escassez de defesas antioxidantes, o cérebro se torna mais suscetível aos danos causados pelo estresse oxidativo (MECOCCI et al., 2018)

O acúmulo de A $\beta$  e dos emaranhados neurofibrilares podem estar relacionados com o desequilíbrio na homeostase cerebral, causando o estresse oxidativo (Figura 6). Estudos indicam que a A $\beta$  causa um aumento no influxo de Ca $^{2+}$ , pois se liga aos receptores NMDA, levando a produção exacerbada de espécies reativas e ao consequente estresse oxidativo. Além disso, acredita-se que o estresse oxidativo está

envolvido com a hiperfosforilação da proteína TAU, pois a produção de espécies reativas é capaz de ativar as quinases GSK-3 $\beta$  e a CDK5 (KAMAT et al., 2016).



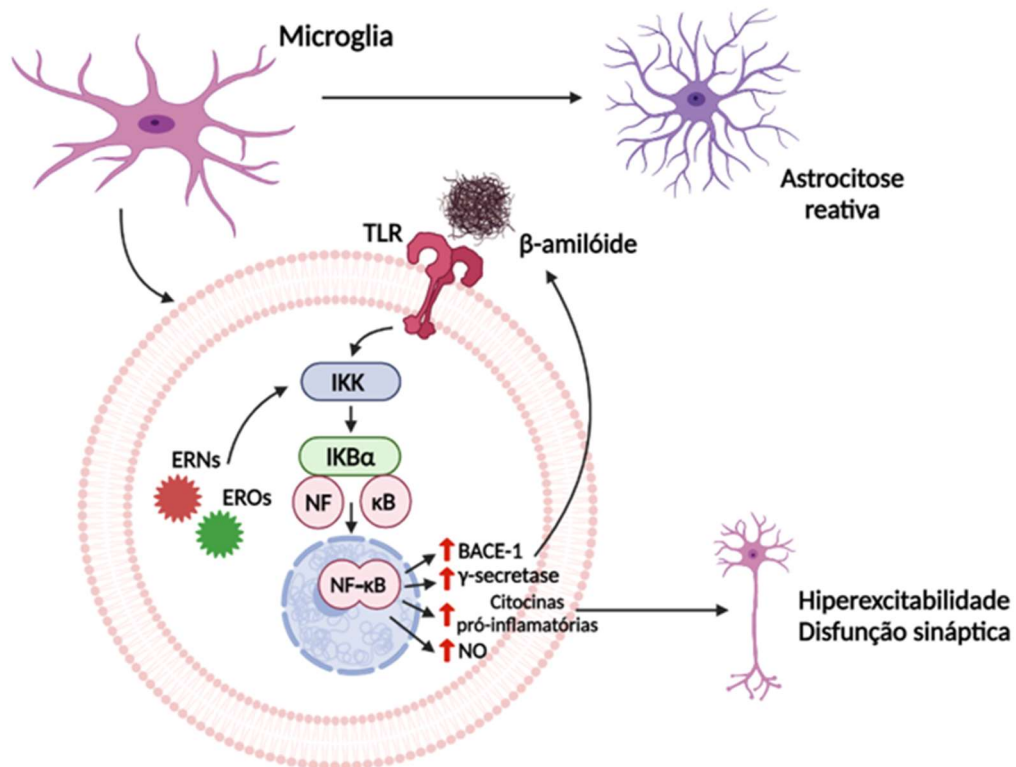
**Figura 6.** Envolvimento do estresse oxidativo na Doença de Alzheimer. As placas de  $\beta$ -amilóide são capazes de se ligar aos receptores NMDA, aumentando o influxo de  $\text{Ca}^{2+}$ , causando excitotoxicidade e a produção exacerbada de espécies reativas. Além disso, a produção de espécies reativas pode causar a ativação das quinases GSK-3 $\beta$  e CDK5, promovendo a hiperfosforilação da proteína TAU. NMDA: receptor N-metil D-aspartato; ER: espécies reativas; GSK-3 $\beta$ : glicogênio sintase quinase-3 $\beta$ ; CDK5: cinase dependente de quinase 5. Fonte: elaborado pela autora através do Biorender.

#### 4.4.1.5 Neuroinflamação

Tem sido postulado que a neuroinflamação está envolvida no desenvolvimento da patologia da DA. O processo neuroinflamatório ocorre devido a uma resposta do cérebro contra a doença, levando a ativação da microglia (Figura 7). Em condições normais, os padrões moleculares associados ao perigo (DAMPs) se ligam a microglia através dos receptores TLR, condicionando a polarização dessa célula em seu estado pro-inflamatório, o qual é caracterizado pela expressão de citocinas pró-inflamatórias e enzimas de degradação de agregados proteicos e astrocitose reativa (MINTER; TAYLOR; CRACK, 2016). Entretanto na DA, o excesso de agregados de A $\beta$  e de TAU hiperfosforilada condiciona a um persistente quadro pro-inflamatório, o que faz com que a microglia e os astrócitos não consigam mais processar a A $\beta$  e falhem em eliminar essas proteínas, resultando na exacerbação da secreção de citocinas pró-inflamatórias e neurotoxinas que desencadeiam hiperexcitabilidade nos neurônios e

disfunção sináptica. Além disso, a capacidade da microglia em processar a A $\beta$  vai sendo reduzida, mas sua ativação persiste, causando neurotoxicidade e um ciclo vicioso (WEBERS; HENEKA; GLEESON, 2020).

A ativação do receptor TLR, também provoca a ativação da via de sinalização do NF- $\kappa$ B, causando a liberação de NO. Além disso, o estado ativado da microglia causa superprodução de EROs e NO, o que também influencia na regulação do NF- $\kappa$ B (SHABAB et al., 2017). Estudos indicam que o NF- $\kappa$ B faz com que haja uma maior transcrição de BACE-1 e do complexo enzimático  $\gamma$ -secretase, aumentando a produção de A $\beta$  que estimula a via de sinalização do NF- $\kappa$ B, formando um ciclo vicioso de estimulação da neuroinflamação (JONES; KOUNATIDIS, 2017).



**Figura 7.** Envolvimento do processo de neuroinflamação na Doença de Alzheimer. Na Doença de Alzheimer, o excesso de agregados de  $\beta$ -amilóide faz com que a microglia fique constantemente ativada, levando ao recrutamento de astrócitos que também serão ativados, causando astrocitose reativa. Além disso, o excesso de agregados de A $\beta$  condiciona a um persistente quadro pró-inflamatório, o que faz com que a microglia e os astrócitos falhem em eliminar a  $\beta$ -amilóide. A ativação da microglia ocorre devido a ligação da  $\beta$ -amilóide ao TLR e isso também ativa a via de sinalização do NF- $\kappa$ B, que será translocado para o núcleo, resultando na liberação de NO e aumento na transcrição de citocinas pró-inflamatórias, BACE-1 e  $\gamma$ -secretase. A exacerbação da secreção de citocinas pró-inflamatórias desencadeia a hiperexcitabilidade dos neurônios e a disfunção sináptica. Somado a isso, o aumento da transcrição de BACE-1 e do complexo enzimático  $\gamma$ -secretase, resulta no aumento da produção de  $\beta$ -amilóide. E ainda, a ativação da microglia resulta na superprodução de EROs e ERNs que também influenciam a ativação da via de sinalização do NF- $\kappa$ B, formando um ciclo vicioso de estimulação da neuroinflamação. TLR: receptor tipo Toll; IKK: complexo quinase I $\kappa$ B; NF- $\kappa$ B: fator nuclear kappa B; ERNs: espécies reativas de nitrogênio; EROs: espécies reativas de oxigênio; BACE-1:  $\beta$ -secretase; NO: óxido nítrico. Fonte: elaborado pela autora através do Biorender.

Somado a isso, o funcionamento anormal da microglia resulta na diminuição de fatores neurotróficos, como o BDNF. O BDNF está envolvido na promoção da formação de sinapses relacionadas à aprendizagem e sua diminuição pode provocar danos na cognição de pacientes com DA, além de impactar a integridade neuronal (HEPPNER; RANSOHOFF; BECHER, 2015).

Os astrócitos também desempenham um importante papel na regulação do processo inflamatório e danos a essas células tem sido relacionada ao processo neuroinflamatório e neurodegenerativo. Adicionando-se a isso, o processo neuroinflamatório pode levar ao rompimento da permeabilidade da barreira hematoencefálica devido ao dano dos astrócitos (COLOMBO; FARINA, 2016).

Outro fator que favorece a neuroinflamação é a diminuição da homeostase e da tolerância imunológica cerebral devido ao processo de envelhecimento. Estudos indicam que o envelhecimento do cérebro pode ocasionar a sensibilização da microglia, tornando-a mais vulnerável aos estímulos imunes e, conseqüentemente, causando uma resposta imune exacerbada e descontrolada. Esse evento é conhecido como “priming” e está relacionado a perda da plasticidade sináptica, neurogênese e alterações psicológicas e déficit cognitivo (NIRAULA; SHERIDAN; GODBOUT, 2017; FONKEN et al., 2018).

#### **4.4.1.6 Metabolismo da glicose**

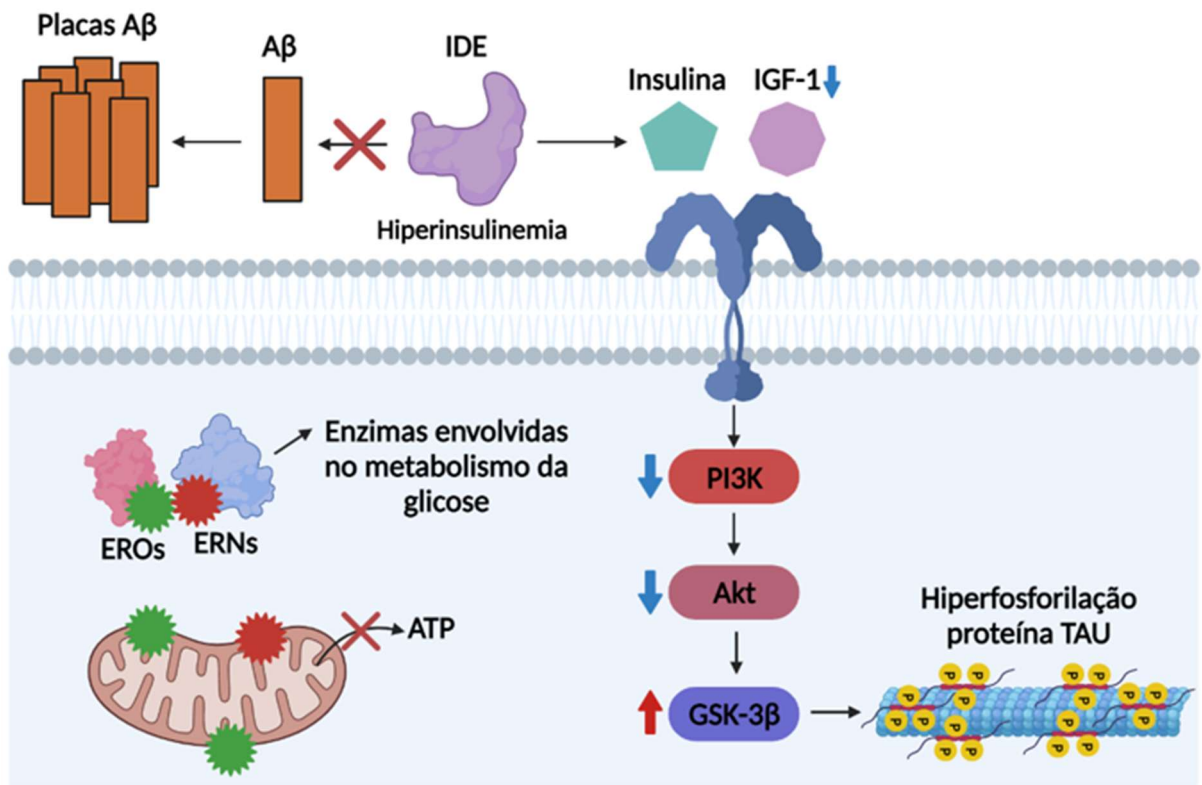
Atualmente tem surgido estudos indicando que o metabolismo da glicose e a resistência à insulina estão envolvidos com os eventos patológicos decorridos na DA, evidenciando que a diabetes apresenta algumas características semelhantes a DA (KANDIMALLA; THIRUMALA; REDDY, 2017). Além disso, foi relatado que pacientes diabéticos possuem a capacidade mental diminuída e possuem o dobro de chances de desenvolverem a DA, o que demonstra a diabetes como um fator de risco para o desenvolvimento da DA. Devido a isso, alguns pesquisadores começaram a considerar a DA como uma “diabetes tipo 3” (AHN et al., 2019). A insulina possui um papel importante nos processos de formação de memória e aprendizagem, além de estar envolvida com a potenciação a longo prazo (YANG et al., 2018).

Os mecanismos que envolvem essas duas doenças ainda não estão bem relatados, entretanto alguns estudos já mostraram a relação da insulina e do fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1 (IGF-1) na diabetes e na DA (Figura 8). A

insulina e o IGF-1 se ligam ao seu receptor tipo tirosina quinase levando a regulação da via de sinalização fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K)/ proteína quinase B (Akt). Quando se tem um estado de resistência à insulina ou de diminuição de IGF-1, a via de sinalização PI3K/Akt é reduzida, levando ao aumento da atividade da GSK-3 $\beta$  que possui um importante papel na hiperfosforilação da proteína TAU, podendo levar a formação dos emaranhados neurofibrilares presentes na patologia da DA (CHEN; ZHONG, 2013; ARNOLD et al., 2018).

Somado a isso, a enzima degradadora de insulina (IDE) é responsável por degradar a insulina e, também as placas de A $\beta$ . Em um estado de hiperinsulinemia, a insulina e a A $\beta$  competem pela enzima IDE, mas como essa enzima apresenta maior afinidade com a insulina, acaba sendo recrutada para degradar a insulina, facilitando o aumento do acúmulo de A $\beta$  no cérebro (QIU; FOLSTEIN, 2006; PUGAZHENTHI; QIN; REDDY, 2017).

Outros mecanismos também estão relacionados com as patologias da diabetes e da DA, como o estresse oxidativo. Evidências indicam que o estresse oxidativo pode provocar danos na atividade das enzimas envolvidas no metabolismo da glicose, levando à disfunção sináptica e eventual morte neuronal. Além disso, o estresse oxidativo e a resistência à insulina podem levar a disfunção mitocondrial que pode prejudicar a produção de energia, visto que duas das etapas para a produção de ATP ocorrem na mitocôndria (NETH; CRAFT, 2017; BUTTERFIELD; HALLIWELL, 2019).



**Figura 8.** Envolvimento do metabolismo da glicose na Doença de Alzheimer. Em um estado de resistência à insulina ou de diminuição de IGF-1, ocorre a redução da via de sinalização PI3K/Akt, levando ao aumento na atividade da GSK-3 $\beta$ , resultando na hiperfosforilação da proteína TAU. Além disso, em um estado de hiperinsulinemia, a enzima IDE é recrutada para degradar o excesso de insulina, e devido a isso acaba não degradando o  $\beta$ -amilóide, facilitando o aumento do acúmulo de A $\beta$  no cérebro. Somado a isso, o estresse oxidativo também está relacionado com o metabolismo da glicose, visto que pode provocar danos na atividade das enzimas envolvidas no metabolismo da glicose e a disfunção mitocondrial, prejudicando a produção de ATP. A $\beta$ :  $\beta$ -amilóide; IDE: enzima degradadora de insulina; IGF-1: fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1; PI3K: fosfoinositídeo 3-quinase; Akt: proteína quinase B. GSK-3 $\beta$ : glicogênio sintase quinase-3 $\beta$ ; EROs: espécies reativas de oxigênio; ERNs: espécies reativas de nitrogênio; ATP: adenosina trifosfato. Fonte: elaborado pela autora através do Biorender.

#### 4.4.2 Estratégias vacinais para o tratamento da Doença de Alzheimer

Atualmente, novos esforços têm sido direcionados para o desenvolvimento de vacinas com o intuito de tratar a patologia da DA. Estes candidatos vacinais são direcionados para a reversão da patologia dos agregados de  $\beta$ A e hiperfosforilação da proteína, sendo utilizados na forma de imunoterapia e induzindo uma resposta imune (MALONIS; LAI; VERGNOLLE, 2020).

Uma das primeiras vacinas desenvolvidas e testadas, foi a AN1792, composta por peptídeo A $\beta_{1-42}$  sintético e adjuvante QS-21, provocando uma resposta imune mediada por linfócitos T. Esta vacina foi utilizada em ensaios clínicos de Fase I onde mostrou possuir alguma eficácia na DA. Entretanto, quando os ensaios clínicos de



Fase II começaram, observou-se que a AN1792 possuía efeitos adversos, podendo causar meningoencefalite nos pacientes. Devido a isso, os ensaios clínicos utilizando esta vacina foram descontinuados (MANTILE; PRISCO, 2020).

Alguns anos após o fracasso com a AN1792, novas tentativas para desenvolver uma vacina para o tratamento da DA foram realizadas. Uma dessas novas candidatas vacinais desenvolvidas é a CAD106 que atualmente está em ensaio clínico de Fase II/III. Esta vacina utiliza o peptídeo A $\beta$ <sub>1-6</sub>, servindo como epítipo de células B, e ligado ao capsídeo do bacteriófago Q $\beta$ , assim evitando uma resposta mediada por células T. Além disso, a CAD106 já mostrou possuir uma resposta de anticorpos anti-A $\beta$  em pacientes com DA (WINBLAD et al., 2012; STERNER; TAKAHASHI; YU BALLARD, 2016).

Outra vacina que está em ensaio clínico é a UB311 que é composta por fragmentos de A $\beta$ <sub>1-14</sub> fundidos a epítipos de células T helper. Esta vacina é capaz de induzir tanto uma resposta de células B quanto uma resposta de células Th2. Ademais, a vacina ABvac40 foi desenvolvida para atuar na patologia da A $\beta$ , sendo composta de repetições do fragmento C-terminal de A $\beta$ <sub>1-40</sub> (HERLINE; DRUMMOND; WISNIEWSKI, 2018). Além disso, a Lu AF20513 é outra candidata vacinal e possui fragmentos de A $\beta$ <sub>1-12</sub>, que são epítipos de células B, fundidos a epítipos de células T da toxina do tétano (STERNER; TAKAHASHI; YU BALLARD, 2016).

Além de se ter o desenvolvimento de vacinas direcionadas a patologia da A $\beta$ , também já se tem ensaios clínicos com vacinas direcionadas a hiperfosforilação da proteína TAU. Uma dessas vacinas é a ACI-35, uma vacina lipossomal que contém fragmentos de tau S396 e S404 fosforilados e que está em ensaio clínico de Fase I. Outra candidata vacinal que pode atuar na patologia da hiperfosforilação da proteína TAU é a AADvac-1 que está em ensaio clínico de Fase I/II e é composta por peptídeos TAU<sub>249-305</sub> sintéticos (HUNG; FU, 2017; MALONIS; LAI; VERGNOLLE, 2020).

Todas essas vacinas apresentam ser seguras com exceções de casos isolados que demonstraram causar meningoencefalite nos pacientes testados. Em adição a isso, os efeitos dessas vacinas normalmente não são o esperado e apresentam diversas falhas no tratamento da DA. Por isso, é preciso mais estudos com o intuito de melhorar essas vacinas e de estudos que identifiquem melhores candidatos vacinais (MANTILE; PRISCO, 2020).

#### 4.4.3 BCG no tratamento da Doença de Alzheimer

O fato de que a DA possui um grande impacto global e ainda não possui um tratamento eficaz, faz com que vários estudos sejam realizados para encontrar uma terapia visando a proteção ou reversão da patologia da DA. O reposicionamento de fármacos ou vacinas é uma estratégia que visa identificar e desenvolver um novo uso para um medicamento já existente, assim, diminuindo o tempo e o custo que se teria ao desenvolver um novo medicamento (XUE et al., 2018). Por esta razão, o reposicionamento da BCG para o tratamento da DA é interessante, visto que essa vacina já é utilizada para o tratamento do câncer de bexiga, modulando o sistema imune, e para o tratamento da diabetes, onde além de modular o sistema imune, também atua no metabolismo celular (GOFRIT et al., 2019a) (FIGURA 9). Nesse sentido, na Tabela 1 abaixo, está resumido os principais estudos encontrados relacionando os efeitos da BCG na DA.

**Tabela 1:** Tabela contendo os principais estudos que relacionam a BCG e a DA. Fonte: elaborado pela autora.

<b>Autores</b>	<b>Ano de publicação</b>	<b>Espécie</b>	<b>Principais descobertas</b>
BAEK et al.	2016	3xTg-AD	As células Treg, vistas que a BCG pode induzir a proliferação, são capazes de melhorar a função cognitiva, diminuir os agregados de A $\beta$ e diminuir os níveis de citocinas inflamatórias em camundongos 3xTg-AD.
ZUO et al	2017	APP/PS1	Melhora na habilidade cognitiva, aumento de citocinas anti-inflamatórias, aumento nos níveis de fatores neurotróficos (BDNF e IGF-1) e indução de IFN- $\gamma$ em camundongos APP/PS1.
GOFRIT et al.	2019	Homo Sapiens	Pacientes com câncer de bexiga tratados com BCG possuem menos probabilidade de desenvolver DA.

Como descrito anteriormente, a neuroinflamação apresenta um papel importante na neurodegeneração vista na DA. Estudos sugerem que as células Treg possuem um importante papel na proteção contra a patologia da DA e que a sua depleção pode levar a progressão da doença, pois estas são responsáveis por regular a resposta imune e a manutenção da tolerância (GOFRIT et al., 2019b). Segundo estudo realizado por BAEK et al. (2016), o transplante de células Treg foi capaz de diminuir os níveis de A $\beta$  e a produção de citocinas inflamatórias, contribuindo para a melhora do aprendizado e da memória espacial em camundongos. Pelo fato da BCG ser capaz de proliferar as células Treg, pode-se hipotetizar que apresenta um efeito benéfico na DA, reduzindo a patologia da doença (RISTORI et al., 2018). Porém, existem divergências no fato destas células realmente apresentarem um efeito positivo na DA. Uma das funções que as células Tregs possuem, é a de suprimir a resposta imunológica o que pode ter efeitos negativos na progressão da doença, visto que não podem ativar e mobilizar as células imunes, contribuindo para a patologia da DA (BARUCH et al., 2015; ZUO et al., 2017). Entretanto, considerando que o envelhecimento condiciona a um evento de “priming” na microglia, ocasionando um aumento da sensibilidade aos estímulos inflamatórios, a supressão da resposta imunológica causada pelas células Treg pode se mostrar positiva (NIRAULA; SHERIDAN; GODBOUT, 2017).

Além disso, a IL-10, uma citocina anti-inflamatória liberada pela microglia e astrócitos, tem surgido como alvo de estudos relacionados a DA, pois possui função de inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias. Devido ao fato de que a BCG é capaz de promover uma resposta imune e induzir a produção de IL-10, indica que essa vacina possa ter um efeito neuroprotetor (GOFRIT et al., 2019b; MÉNDEZ-SAMPERIO; TREJO; PÉREZ, 2008). Entretanto, ainda é preciso estudos para analisar se a IL-10 pode promover a proteção do sistema nervoso e é necessário elucidar como a BCG poderia induzir a produção de IL-10 no cérebro.

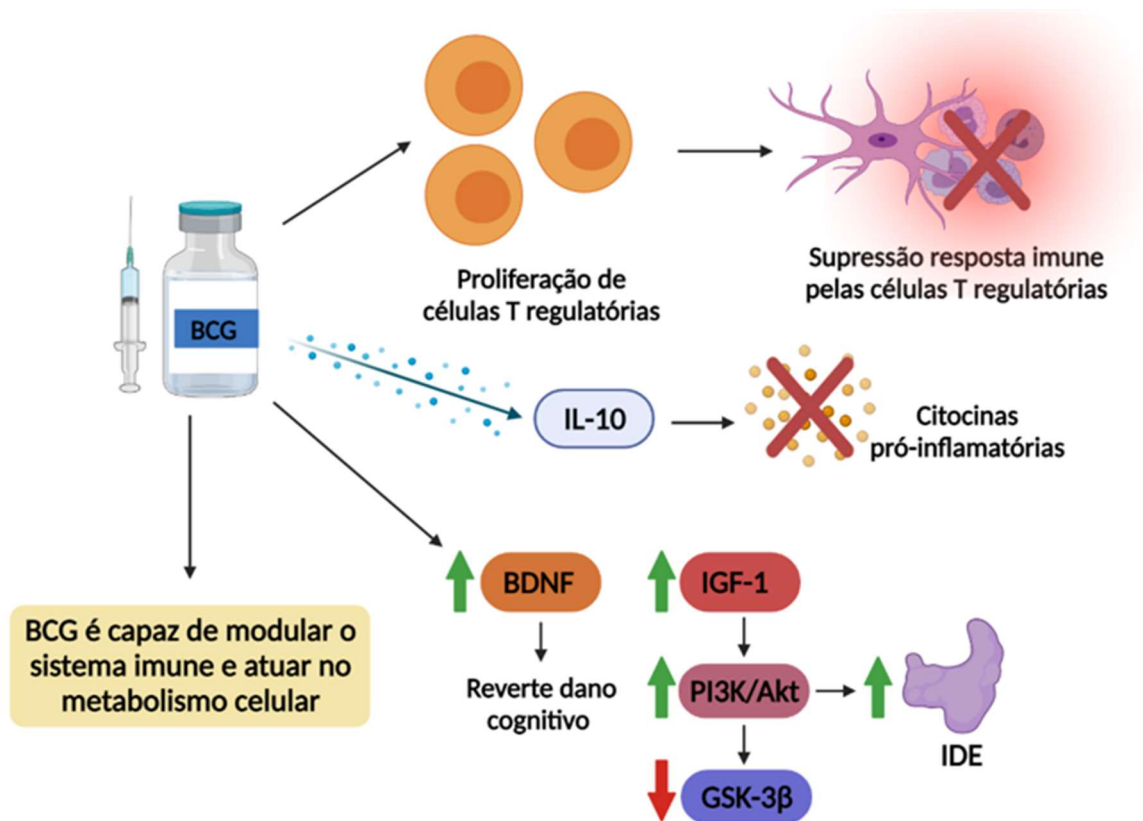
Somado a isso, a neuroinflamação provoca a microgliose reativa, um estado provocado pela exacerbação de A $\beta$ , causando neurotoxicidade e diminuição de fatores neurotróficos como o BDNF (HEPPNER; RANSOHOFF; BECHER, 2015). Este fator é conhecido por atuar na neurogênese e neurotransmissão através das sinapses, além de modular a plasticidade sináptica e estar envolvido na formação da memória no hipocampo. Os níveis reduzidos de BDNF resultam em perda da plasticidade sináptica, perda da função colinérgica e dano cognitivo (NG et al., 2019). Estudos

realizados em camundongos APP/PS1 (ZUO et al., 2017) mostram que os níveis de BDNF podem ser restaurados, quando recebem a BCG, o que pode resultar em um estímulo regenerativo, revertendo a patologia da DA.

Outras características que têm sido relacionadas com a DA são as alterações no metabolismo celular, indicando que a diabetes apresenta um importante fator de risco para o desenvolvimento da doença. Ainda não se sabe o mecanismo pelo qual a diabetes pode influenciar a patologia da DA, mas acredita-se que o IGF-1 desempenha um importante papel, visto que quando se liga ao seu receptor, leva a ativação da via de sinalização PI3K/Akt que pode resultar na inibição através da fosforilação de GSK-3 $\beta$  no resíduo SER9 ou na expressão de IDE (YANG et al., 2018). Estudos indicam que o IGF-1 se encontra reduzido tanto na diabetes quanto na DA, levando a alterações na via de sinalização PI3K/Akt (TALBOT et al., 2012). A consequente diminuição de Akt faz com que essa proteína não seja capaz de inibir a GSK-3 $\beta$ , aumentando seus níveis e resultando na fosforilação da proteína TAU, podendo causar sua hiperfosforilação e consequente formação de emaranhados neurofibrilares. Além disso, os níveis de IDE, uma enzima responsável pela degradação tanto da insulina quanto da A $\beta$ , encontram-se reduzidos durante a DA, provocando falha na degradação de A $\beta$  e favorecendo o aumento do acúmulo das placas de A $\beta$  (KUROCHKIN; GUARNERA; BEREZOVSKY, 2018). Um estudo realizado por ZUO et al. (2017), mostrou que a BCG é capaz de aumentar os níveis de IGF-1 em modelo animal, podendo ter um efeito positivo na DA.

Atualmente, um ensaio clínico está sendo realizado com o intuito de analisar se a vacina BCG é capaz de induzir um efeito neuroprotetor na DA. O estudo tem como objetivo testar a BCG em adultos que não possuem nenhum tipo de demência, para analisar se o conteúdo plasmático destes indivíduos possui alteração no nível de fragmentos de A $\beta$ <sub>40</sub> e A $\beta$ <sub>42</sub>, devido ao fato de que estes são os fragmentos mais comuns encontrados na patologia da DA, sendo um de seus principais marcadores. Além disso, este estudo pretende analisar se a vacinação com a BCG possui um efeito imunomodulador, visto que a neuroinflamação e a imunossenescência, causada pelo processo de envelhecimento, já foram descritos como tendo um significativo papel no desenvolvimento da DA. Para isso, a razão entre células T CD4<sup>+</sup> e T CD8<sup>+</sup> será avaliada, pois estudos indicam que a inversão desta razão está relacionada ao declínio cognitivo (MARTORANA et al., 2012; CORREA et al., 2014; DOW, 2020).

Apesar de já se ter alguns estudos utilizando a BCG para o tratamento da DA, ainda é preciso entender como a BCG é capaz de induzir a imunidade treinada no cérebro e como isso poderia contribuir para a diminuição da DA. Além disso, é necessário compreender e elucidar melhor os mecanismos pelos quais a BCG consegue restaurar o metabolismo da glicose e como isso pode auxiliar o tratamento da DA.



**Figura 9.** A vacina BCG no tratamento da Doença de Alzheimer. A vacina BCG é capaz de induzir a proliferação de células T regulatórias, contribuindo para a regulação do sistema imune. As células T regulatórias podem suprimir a resposta imune, o que pode ter um efeito positivo, visto que o evento de "priming" da microglia leva ao aumento da sensibilidade aos estímulos inflamatórios. Além disso, a BCG pode promover um efeito neuroprotetor pois induz a produção de IL-10, uma citocina anti-inflamatória que possui a função de inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias. Somado a isso, a vacina é capaz de aumentar os níveis de BDNF, revertendo o dano cognitivo e a patologia da Doença de Alzheimer. A BCG também pode aumentar os níveis de IGF-1, que pode resultar a inibição de GSK-3β ou na expressão de IDE. BCG: Bacillus Calmette-Guérin; IL-10: interleucina 10; BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro; IGF-1: fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1; fosfoinosítídeo 3-quinase; Akt: proteína quinase B. GSK-3β: glicogênio sintase quinase-3β; IDE: enzima degradadora de insulina. Fonte: elaborado pela autora através do Biorender.

## 5. Considerações Finais

Tendo em vista o que foi apresentado na seguinte revisão, foi possível observar que a vacinação com BCG apresenta diversos efeitos positivos no tratamento de outras doenças, além da tuberculose. Visto que a vacina atua em diversas características, como na resposta imune e no metabolismo celular e pode atuar em diferentes órgãos do corpo humano, o reposicionamento da BCG se torna um alvo de pesquisas bastante promissor (GOFRIT et al., 2019a).

Atualmente a DA apresenta um grande problema não apenas para o indivíduo que possui a doença, mas também para as famílias, comunidades, governos e para a economia. Os tratamentos utilizados incluem anticolinesterásicos e um inibidor do receptor glutamatérgico NMDA. Esses medicamentos possuem apenas um efeito transiente e não há nenhuma evidência de que podem prevenir, interromper ou reverter a doença (HUANG; MUCKE, 2012). Além disso, o diagnóstico normalmente ocorre de forma tardia e os pacientes com a doença já estão com o sistema nervoso seriamente comprometido (LANDAU; FROSCH, 2014).

Portanto, o desenvolvimento de pesquisas que visam descobrir uma nova abordagem terapêutica para a DA, é de extrema importância. Nesse sentido, a vacina BCG pode ter efeitos favoráveis para o tratamento da doença, através da modulação do sistema imune e da restauração do metabolismo celular. Alguns estudos já começaram a realizar experimentos em camundongos e demonstraram efeitos promissores no uso da BCG para o manejo da DA. Entretanto, ainda são necessários mais estudos que elucidem o mecanismo pelo qual a BCG pode atuar na doença, principalmente o mecanismo pelo qual age na restauração do metabolismo celular. Além disso, o Grupo de Pesquisa em Neurobiotecnologia, da Universidade Federal de Pelotas, iniciou estudos utilizando a BCG em modelos animais de DA através da indução por estreptozotocina, com o intuito de analisar a modulação do metabolismo celular e o possível efeito protetor exercido pela BCG nessa patologia.

## 6. Referências

- ABDALLAH, Abdallah M.; BEHR, Marcel A. Evolution and strain variation in BCG. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. v. 1019, p. 155–169, 2017.
- AHN, Kee Chan et al. Regulation of diabetes: A therapeutic strategy for Alzheimer's disease? **Journal of Korean Medical Science**. v. 34, n. 46, p. 1–17, 2019.
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's and Dementia**. v. 17, n. 3, p. 327–406, 2021.
- ARMSTRONG, Richard A. Risk Factors for Alzheimer's diseases. **Folia Neuropathologica**. v. 57, n. 2, p. 87–105, 2019.
- ARNOLD, Steven E. et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: Concepts and conundrums. **Nature Reviews Neurology**. v. 14, n. 3, p. 168–181, 2018.
- ASKELAND, Eric J. et al. Bladder cancer immunotherapy: BCG and beyond. **Advances in Urology**. v. 2012, n. 2, 2012.
- BACH, Jean François. Revisiting the Hygiene Hypothesis in the Context of Autoimmunity. **Frontiers in Immunology**. v. 11, p. 1–9, 2021.
- BAEK, Hyunjung et al. Neuroprotective effects of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in a 3xTg-AD Alzheimer's disease model. **Oncotarget**. v. 7, n. 43, p. 69347–69357, 2016.
- BARAGE, Sagar H.; SONAWANE, Kailas D. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. **Neuropeptides**. v. 52, p. 1–18, 2015.
- BARUCH, Kuti et al. Breaking immune tolerance by targeting Foxp3+ regulatory T cells mitigates Alzheimer's disease pathology. **Nature Communications**. v. 6, 2015.
- BENITEZ, Martha Lucia Ruiz et al. Mycobacterium bovis BCG in metastatic melanoma therapy. **Applied Microbiology and Biotechnology**. v. 103, n. 19, p. 7903–7916, 2019.
- BEVERS, R. F. M.; KURTH, K. H.; SCHAMHART, D. H. J. Role of urothelial cells in BCG immunotherapy for superficial bladder cancer. **British Journal of Cancer**. v. 91, n. 4, p. 607–612, 2004.
- BOWEN, David M. et al. Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. **Brain**. v. 99, n. 3, p. 459–496, 1976.
- BRANDAU, Sven; SUTTMANN, Henrik. Thirty years of BCG immunotherapy for non-

muscle invasive bladder cancer: A success story with room for improvement. **Biomedicine and Pharmacotherapy**. v. 61, n. 6, p. 299–305, 2007.

BREIJYEH, Zeinab; KARAMAN, Rafik. Comprehensive Review on Alzheimer ' s Disease : **Molecules**. v. 25, n. 24, p. 5789, 2020.

BUSCHE, Marc Aurel; HYMAN, Bradley T. Synergy between amyloid- $\beta$  and tau in Alzheimer's disease. **Nature Neuroscience**. v. 23, n. 10, p. 1183–1193, 2020.

BUTTERFIELD, D. Allan; HALLIWELL, Barry. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. **Nature Reviews Neuroscience**. v. 20, n. 3, p. 148–160, 2019.

CASTELLANI, Rudy J.; PLASCENCIA-VILLA, Germán; PERRY, George. The amyloid cascade and Alzheimer's disease therapeutics: theory versus observation. **Laboratory Investigation**. v. 99, n. 7, p. 958–970, 2019.

CHANG, Yu Chen et al. Therapeutic Effects of BCG Vaccination on Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Journal of Diabetes Research**. v. 2020, 2020.

CHEN, Guo Fang et al. Amyloid beta: Structure, biology and structure-based therapeutic development. **Acta Pharmacologica Sinica**. v. 38, n. 9, p. 1205–1235, 2017.

CHEN, Yu; FU, Amy K. Y.; IP, Nancy Y. Synaptic dysfunction in Alzheimer's disease: Mechanisms and therapeutic strategies. **Pharmacology and Therapeutics**. v. 195, p. 186–198, 2019.

CHEN, Zhichun; ZHONG, Chunjiu. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: Implications for diagnostic and therapeutic strategies. **Progress in Neurobiology**. v. 108, p. 21–43, 2013.

COLOMBO, Emanuela; FARINA, Cinthia. Astrocytes: Key Regulators of Neuroinflammation. **Trends in Immunology**. v. 37, n. 9, p. 608–620, 2016.

CORREA, Bruna L. et al. The inverted CD4:CD8 ratio is associated with cytomegalovirus, poor cognitive and functional states in older adults. **Neuroimmunomodulation**. v.21, n. 4, p. 206-212, 2014.

CUMMINGS, Jeffrey et al. Aducanumab produced a clinically meaningful benefit in association with amyloid lowering. **Alzheimer's Research & Therapy**. v. 13, p. 98, 2021.

CUMMINGS, Jeffrey L.; TONG, Gary; BALLARD, Clive. Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. **Journal of**



**Alzheimer's Disease**. v. 67, n. 3, p. 779–794, 2019.

DOCKRELL, Hazel M.; BUTKEVICIUTE, Egle. Can what have we learnt about BCG vaccination in the last 20 years help us to design a better tuberculosis vaccine? **Vaccine**. 2021.

DONG, Yuan et al. Drug development for alzheimer's disease: Microglia induced neuroinflammation as a target? **International Journal of Molecular Sciences**. v. 20, n. 3, 2019.

DOW, Coad T. (2020). BCG and Plasma Amyloid in Non-Demented Adults. Identificador NCT04449926. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04449926?id=NCT04449926&draw=2&rank=1&load=cart>. Acessado em: 25 mai. 2021.

FATIMA, Samreen et al. Tuberculosis vaccine: A journey from BCG to present. **Life sciences**. v. 252, p. 117594, 2020.

FAUSTMAN, D. L. Benefits of BCG-induced metabolic switch from oxidative phosphorylation to aerobic glycolysis in autoimmune and nervous system diseases. **Journal of Internal Medicine**. v. 288, n. 6, p. 641–650, 2020.

FAUSTMAN, Denise L. TNF, TNF inducers, and TNFR2 agonists: A new path to type 1 diabetes treatment. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**. v. 34, n. 1, 2018.

FONKEN, Laura K. et al. Stress and aging act through common mechanisms to elicit neuroinflammatory priming. **Brain, Behavior, and Immunity**. v. 73, p. 133–148, 2018.

FRONZA, Mariana G. Desenvolvimento racional de fármaco multi-alvo em modelos de Doença de Alzheimer: uma análise in silico, in vitro e in vivo. 2017. 89f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

GAO, Yu et al. Tau in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Strategies. **Current Alzheimer Research**. v. 15, n. 3, p. 283–300, 2018.

GOFRIT, Ofer N. et al. Can immunization with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) protect against Alzheimer's disease? **Medical Hypotheses**. v. 123, p. 95–97, 2019. a.

GOFRIT, Ofer N. et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) therapy lowers the incidence of Alzheimer's disease in bladder cancer patients. **PLoS ONE**. v. 14, n. 11, p. 1–12, 2019. b.

H. FERREIRA-VIEIRA, Talita et al. Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. **Current Neuropharmacology**. v. 14, n. 1, p. 101–115, 2016.

HAAKE, Andrea et al. An update on the utility and safety of cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. **Expert Opinion on Drug Safety**. v. 19, n. 2, p. 147–157, 2020.

HACHISU, Mitsugu et al. Beyond the Hypothesis of Serum Anticholinergic Activity in Alzheimer's Disease: Acetylcholine Neuronal Activity Modulates Brain-Derived Neurotrophic Factor Production and Inflammation in the Brain. **Neurodegenerative Diseases**. v. 15, n. 3, p. 182–187, 2015.

HAMPEL, Harald et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. **Brain**. v. 141, n. 7, p. 1917–1933, 2018.

HAN, Jiansong et al. Mechanisms of BCG in the treatment of bladder cancer-current understanding and the prospect. **Biomedicine and Pharmacotherapy**. v. 129, p. 110393, 2020.

HEPPNER, Frank L.; RANSOHOFF, Richard M.; BECHER, Burkhard. Immune attack: The role of inflammation in Alzheimer disease. **Nature Reviews Neuroscience**. v. 16, n. 6, p. 358–372, 2015.

HERLINE, Krystal; DRUMMOND, Eleanor; WISNIEWSKI, Thomas. Recent advancements toward therapeutic vaccines against Alzheimer's disease. **Expert Review of Vaccines**. v. 17, n. 8, p. 707–721, 2018.

HERR, Harry W.; MORALES, Alvaro. History of Bacillus Calmette-Guerin and Bladder Cancer: An Immunotherapy Success Story. **Journal of Urology**. v. 179, n. 1, p. 53–56, 2008.

HOOGMARTENS, Julie; CACACE, Rita; BROECKHOVEN, Christine Van. Insight into the genetic etiology of Alzheimer's disease: A comprehensive review of the role of rare variants. **Alzheimer's Dement**. v. 13, n. 1, 2021.

HUANG, Guochang et al. Inhibition of mycobacterial infection by the tumor suppressor PTEN. **Journal of Biological Chemistry**. v. 287, n. 27, p. 23196–23202, 2012.

HUANG, Yadong; MUCKE, Lennart. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. **Cell**. v. 148, n. 6, p. 1204–1222, 2012.

HUNG, Shih Ya; FU, Wen Mei. Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease. **Journal of Biomedical Science**. v. 24, n. 1, p. 1–12, 2017.

JAFARI, Ameneh; BABAJANI, Amirhesam; REZAEI-TAVIRANI, Mostafa. Multiple Sclerosis Biomarker Discoveries by Proteomics and Metabolomics Approaches. **Biomarker Insights**, v. 16, 2021

Instituto Nacional Do Câncer. Câncer de bexiga. 4 mar 2021. Disponível em:

- <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-bexiga>. Acesso em: 3 mai 2021.
- JOE, Elizabeth; RINGMAN, John M. Cognitive symptoms of Alzheimer's disease: Clinical management and prevention. **The BMJ**. v. 367, p. 1–14, 2019.
- JONES, Simon Vann; KOUNATIDIS, Ilias. Nuclear factor-kappa B and Alzheimer disease, unifying genetic and environmental risk factors from cell to humans. **Frontiers in Immunology**. v. 8, n. DEC, 2017.
- JOUANNE, Marie; RAULT, Sylvain; VOISIN-CHIRET, Anne Sophie. Tau protein aggregation in Alzheimer's disease: An attractive target for the development of novel therapeutic agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 139, p. 153–167, 2017.
- KAMAT, Pradip K. et al. Mechanism of Oxidative Stress and Synapse Dysfunction in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Understanding the Therapeutics Strategies. **Molecular Neurobiology**. v. 53, n. 1, p. 648–661, 2016.
- KANDIMALLA, Ramesh; THIRUMALA, Vani; REDDY, P. Hemachandra. Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease**. v. 1863, n. 5, p. 1078–1089, 2017.
- KOWALEWICZ-KULBAT, Magdalena; LOCHT, Camille. BCG and protection against inflammatory and auto-immune diseases. **Expert Review of Vaccines**. v. 16, n. 7, p. 699–708, 2017.
- KOZLOV, Stanislav et al. Alzheimer's disease: As it was in the beginning. **Reviews in the Neurosciences**. v. 28, n. 8, p. 825–843, 2017.
- KREMENOVIC, M.; SCHENK, M.; LEE, D. J. Clinical and molecular insights into BCG immunotherapy for melanoma. **Journal of Internal Medicine**. v. 288, n. 6, p. 625–640, 2020.
- KÜHTREIBER, Willem M. et al. Long-Term reduction in hyperglycemia in advanced type 1 diabetes: The value of induced aerobic glycolysis with BCG vaccinations. **npj Vaccines**. v. 3, n. 1, 2018.
- KÜHTREIBER, Willem M.; FAUSTMAN, Denise L. BCG Therapy for Type 1 Diabetes: Restoration of Balanced Immunity and Metabolism. **Trends in Endocrinology and Metabolism**. v. 30, n. 2, p. 80–92, 2019.
- KUROCHKIN, Igor V.; GUARNERA, Enrico; BEREZOVSKY, Igor N. Insulin-Degrading Enzyme in the Fight against Alzheimer's Disease. **Trends in Pharmacological Sciences**. v. 39, n. 1, p. 49–58, 2018.
- LAHEY, Timothy; VON REYN, C. Fordham. *Mycobacterium bovis* BCG

and New Vaccines for the Prevention of Tuberculosis . **Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections**. p. 187–209, 2017.

LANDAU, Susan M.; FROSCHE, Matthew P. Tracking the earliest pathologic changes in Alzheimer disease. **Neurology**. v. 82, n. 18, p. 1576–1577, 2014.

LARSEN, Emilie Stavnsbjerg et al. Bacillus Calmette–Guérin immunotherapy for bladder cancer: a review of immunological aspects, clinical effects and BCG infections. **Apmis**. n. 7, p. 92–103, 2020.

LEONARDI, Giulia C. et al. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). **International Journal of Oncology**. v. 52, n. 4, p. 1071–1080, 2018.

LI, Zhe et al. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies. **Biogerontology**. v. 22, n. 2, p. 165–187, 2021.

LI, Zhiyuan et al. FOXP3+ regulatory T cells and their functional regulation. **Cellular and Molecular Immunology**. v. 12, n. 5, p. 558–565, 2015.

LIU, Pei Pei et al. History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. **Signal Transduction and Targeted Therapy**. v. 4, n. 1, 2019.

LOCHT, C.; LERM, M. Good old BCG – what a century-old vaccine can contribute to modern medicine. **Journal of Internal Medicine**. v. 288, n. 6, p. 611–613, 2020.

LUCA, Simona; MIHAESCU, Traian. History of BCG Vaccine. **Maedica**. v. 8, n. 1, p. 53–8, 2013.

MALONIS, Ryan J.; LAI, Jonathan R.; VERGNOLLE, Olivia. Peptide-Based Vaccines: Current Progress and Future Challenges. **Chemical Reviews**. v. 120, n. 6, p. 3210–3229, 2020.

MANTILE, Francesca; PRISCO, Antonella. Vaccination against  $\beta$ -amyloid as a strategy for the prevention of Alzheimer's disease. **Biology**. v. 9, n. 12, p. 1–21, 2020.

MARTORANA, Adriana et al. Immunosenescence , inflammation and Alzheimer's disease. **Longevity & Healthspan**. v. 1, p. 1–10, 2012.

MECOCCI, Patrizia et al. A Long Journey into Aging, Brain Aging, and Alzheimer's Disease Following the Oxidative Stress Tracks. **Journal of Alzheimer's Disease**. v. 62, n. 3, p. 1319–1335, 2018.

MÉNDEZ-SAMPERIO, Patricia; TREJO, Artemisa; PÉREZ, Aline. Mycobacterium bovis Bacillus Calmette–Guérin (BCG) stimulates IL-10 production via the PI3K/Akt and p38 MAPK pathways in human lung epithelial cells. **Cellular Immunology**. v. 251, n. 1, p. 37–42, 2008.

MINTER, Myles R.; TAYLOR, Juliet M.; CRACK, Peter J. The contribution of

- neuroinflammation to amyloid toxicity in Alzheimer's disease. **Journal of Neurochemistry**. v. 136, n. 3, p. 457–474, 2016.
- MORALES, A.; EIDINGER, D.; BRUCE, A. W. Intracavitary Bacillus Calmette Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. **Journal of Urology**. v. 116, n. 2, p. 180–182, 1976.
- MORTON, Donald L. et al. Immunological factors in human sarcomas and melanomas: a rational basis for immunotherapy. **Annals of Surgery**. v. 172, n. 4, p. 740–749, 1970.
- MULLARD, Asher. FDA approval for Biogen's aducanumab sparks Alzheimer disease firestorm. **Nature Reviews Drug Discovery**. 2021.
- MURALIDAR, Shibi et al. Role of tau protein in Alzheimer's disease: The prime pathological player. **International Journal of Biological Macromolecules**. v. 163, p. 1599–1617, 2020.
- NASERI, Nima N. et al. The complexity of tau in Alzheimer's disease. **Neuroscience Letters**. v. 705, n. December 2018, p. 183–194, 2019.
- National Multiple Sclerosis Society. What Causes MS? 2020. Disponível em: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/What-Causes-MS>. Acesso em 4 mai 2021.
- NETH, Bryan J.; CRAFT, Suzanne. Insulin resistance and Alzheimer's disease: Bioenergetic linkages. **Frontiers in Aging Neuroscience**. v. 9, p. 1–20, 2017.
- NG, Ted Kheng Siang et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with Alzheimer's disease (AD): A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Molecular Sciences**. v. 20, n. 2, p. 1–26, 2019.
- NIRAULA, Anzela; SHERIDAN, John F.; GODBOUT, Jonathan P. Microglia Priming with Aging and Stress. **Neuropsychopharmacology**. v. 42, n. 1, p. 318–333, 2017.
- NORRIS, Jill M.; JOHNSON, Randi K.; STENE, Lars C. Type 1 diabetes—early life origins and changing epidemiology. **The Lancet Diabetes and Endocrinology**. v. 8, n. 3, p. 226–238, 2020.
- OLD, Lloyd J.; CLARKE, Donald A.; BENACERRAF, Baruj. Effect of Bacillus Calmette-Guérin Infection Transplated Tumours in the Mouse. **Nature**. v. 184, p. 291–292, 1959.
- PEARL, Raymond. Cancer and tuberculosis.\*. **American Journal of Epidemiology**. v. 9, n. 1, p. 97–159, 1929.
- PETTENATI, Caroline; INGERSOLL, Molly A. Mechanisms of BCG immunotherapy

and its outlook for bladder cancer. **Nature Reviews Urology**. v. 15, n. 10, p. 615–625, 2018.

PUGAZHENTHI, Subbiah; QIN, Limei; REDDY, P. Hemachandra. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease**. v. 1863, n. 5, p. 1037–1045, 2017.

PUSHPAKOM, Sudeep et al. Drug repurposing: Progress, challenges and recommendations. **Nature Reviews Drug Discovery**. v. 18, n. 1, p. 41–58, 2018.

QIU, Wei Qiao; FOLSTEIN, Marshal F. Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid- $\beta$  peptide in Alzheimer's disease: Review and hypothesis. **Neurobiology of Aging**. v. 27, n. 2, p. 190–198, 2006.

REDELMAN-SIDI, Gil et al. Oncogenic activation of Pak1-dependent pathway of macropinocytosis determines BCG entry into bladder cancer cells. **Cancer Research**. v. 73, n. 3, p. 1156–1167, 2013.

REDELMAN-SIDI, Gil; GLICKMAN, Michael S.; BOCHNER, Bernard H. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer-A current perspective. **Nature Reviews Urology**. v. 11, n. 3, p. 153–162, 2014.

RISTORI, Giovanni et al. Bridging the gap between vaccination with Bacille Calmette-Guérin (BCG) and immunological tolerance: the cases of type 1 diabetes and multiple sclerosis. **Current Opinion in Immunology**. v. 55, p. 89–96, 2018.

SAYAN, A. et al. Recent advances in the management of cutaneous malignant melanoma: our case cohort. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**. v. 59, n. 5, p. 534-545, 2021.

SFAKIANOS, John P. et al. Bacillus Calmette-Guerin (BCG): Its fight against pathogens and cancer. **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**. v. 39, n. 2, p. 121–129, 2021.

SHABAB, Tara et al. Neuroinflammation pathways: a general review. **International Journal of Neuroscience**. v. 127, n. 7, p. 624–633, 2017.

STERNER, Rosalie M.; TAKAHASHI, Paul Y.; YU BALLARD, Aimee C. Active Vaccines for Alzheimer Disease Treatment. **Journal of the American Medical Directors Association**. v. 17, n. 9, p. 862.e11-862.e15, 2016.

STIENSTRA, Rinke; NETEA, Mihai G. Firing Up Glycolysis: BCG Vaccination Effects on Type 1 Diabetes Mellitus. **Trends in Endocrinology and Metabolism**. v. 29, n. 12, p. 813–814, 2018.

- TALBOT, Konrad et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. **Journal of Clinical Investigation**. v. 122, n. 4, p. 1316–1338, 2012.
- TANG, Jiansong; YAM, Wing Cheong; CHEN, Zhiwei. Mycobacterium tuberculosis infection and vaccine development. **Tuberculosis**. v. 98, p. 30–41, 2016.
- TÖNNIES, Eric; TRUSHINA, Eugenia. Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**. v. 57, n. 4, p. 1105–1121, 2017.
- VINICIUS, M. et al. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. **Journal of Biomedical Science**. v. 26, n. 33, p. 1–11, 2019.
- WANG, Rui; REDDY, P. Hemachandra. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**. v. 57, n. 4, p. 1041–1048, 2017.
- WEBERS, Alessandra; HENEKA, Michael T.; GLEESON, Paul A. The role of innate immune responses and neuroinflammation in amyloid accumulation and progression of Alzheimer's disease. **Immunology and Cell Biology**. v. 98, n. 1, p. 28–41, 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global action plan on the public health response to dementia 2017 - 2025. **Geneva: World Health Organization**. p. 52, 2017.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. BCG vaccine: WHO position paper, February 2018 – Recommendations. **Vaccine**. v. 36, n. 24, p. 3408–3410, 2018.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dementia. 21 set 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Acesso em: 5 mai 2021.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diabetes. 13 abr 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Acesso em: 3 mai 2021.
- XUE, Hanqing et al. Review of drug repositioning approaches and resources. **International Journal of Biological Sciences**. v. 14, n. 10, p. 1232–1244, 2018.
- YAGI, Hideki et al. Possible mechanism of the preventive effect of BCG against diabetes mellitus in NOD mouse. II. Suppression of pathogenesis by macrophage transfer from BCG-vaccinated mice. **Cellular Immunology**. v. 138, n. 1, p. 142–149, 1991.
- YANG, Liying et al. The role of insulin/IGF-1/PI3K/Akt/GSK3 $\beta$  signaling in parkinson's disease dementia. **Frontiers in Neuroscience**. v. 12, n. FEB, p. 1–8, 2018.
- ZBAR, B.; RAPP, Herbert J. Immunotherapy of guinea pig cancer with BCG. **Johns Hopkins medical journal. Supplement**. v. 3, p. 121–130, 1974.

ZUO, Zejie et al. Immunization with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) alleviates neuroinflammation and cognitive deficits in APP/PS1 mice via the recruitment of inflammation-resolving monocytes to the brain. **Neurobiology of Disease**. v. 101, p. 27–39, 2017.