



Impacto do dobramento incorreto de proteínas específicas na patogênese da Doença de Alzheimer

Guilherme Alves Sena^{1*}, Jerônimo Vieira Dantas Filho², Rosineide Vieira Gois²

¹Acadêmico do curso de Medicina, Afya Centro Universitário de Ji-Paraná

²Docentes do curso de Medicina, Afya Centro Universitário de Ji-Paraná

*Autor correspondente: guilhermesena@alunos.afya.com.br

Editor: Wesley Pimenta Candido

Recebido em: 22/04/2026 Aceito em: 24/05/2026 Publicado em: 26/05/2026

Resumo

Apresentar uma revisão integrativa sobre a Doença de Alzheimer como uma proteinopatia marcada pelo acúmulo de A β e Tau, enfatizando que o envelhecimento favorece o colapso da rede de proteostase e, com isso, o dobramento incorreto, a agregação e a depuração ineficiente dessas proteínas. A revisão foi conduzida conforme Whittemore e Knafl, com buscas sistemáticas em PubMed/MEDLINE, Scopus e ScienceDirect entre março e abril de 2026, incluindo publicações de 2015 a 2026. Os estudos analisados convergem ao indicar o papel central do eixo Hsp70/Hsp90 e de co-chaperonas (como p23, STIP1/Hop, CHIP/STUB1 e DNAs) no controle conformacional da Tau, além da contribuição das vias ubiquitina-proteassoma, endossomo-lisossomal e autofágica (incluindo CMA) e da UPR/estresse do retículo endoplasmático. Conclui-se que intervenções terapêuticas em rede e biomarcadores de falha de proteostase são promissores.

Palavras-chave: Biomarcadores, Chaperonas, Doença de Alzheimer, Envelhecimento, Proteostase.

Impact of specific protein misfolding on the pathogenesis of Alzheimer's disease

Abstract

To present an integrative review on Alzheimer's Disease as a proteinopathy characterized by the accumulation of A β and Tau, emphasizing that aging favors the collapse of the proteostasis network and, consequently, the misfolding, aggregation, and inefficient clearance of these proteins. The review was conducted according to Whittemore and Knafl, with systematic searches in PubMed/MEDLINE, Scopus, and ScienceDirect between March and April 2026, including publications from 2015 to 2026. The analyzed studies converge in indicating the central role of the Hsp70/Hsp90 axis and co-chaperones (such as p23, STIP1/Hop, CHIP/STUB1, and DNAs) in the conformational control of Tau, in addition to the contribution of the ubiquitin-proteasome, endosome-lysosomal, and autophagic pathways (including CMA) and the UPR/endoplasmic reticulum stress. It is concluded that network therapeutic interventions and biomarkers of proteostasis failure are promising.

Keywords: Alzheimer's disease, Biomarkers, Chaperones, Aging, Proteostasis.

1. Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) constitui a principal causa de demência em nível mundial, representando um desafio científico emergente, abrangendo aspectos clínicos e socioeconômicos em função do envelhecimento populacional. Estimativas recentes indicam que mais de 55 milhões de pessoas vivem atualmente com algum tipo de demência, sendo a DA responsável por cerca de 60–70% dos casos, com projeções de aumento expressivo nas próximas décadas (Sharma et al., 2025). Partindo do princípio molecular, a DA é reconhecida como uma doença conformacional, ou melhor, uma proteinopatia, caracterizada principalmente pelo acúmulo extracelular de peptídeos β -amiloides ($A\beta$) e pela deposição intracelular de proteína Tau hiperfosforilada, processos diretamente associados à disfunção sináptica, neurodegeneração progressiva e comprometimento cognitivo (Lackie et al., 2025). As proteínas são macromoléculas centrais à vida celular, representando mais de metade da massa seca das células e exercendo funções estruturais, catalíticas e regulatórias essenciais. A funcionalidade proteica depende criticamente de seu dobramento tridimensional adequado, um processo guiado pela sequência primária de aminoácidos e estabilizado por interações físico-químicas organizadas em uma hierarquia estrutural que compreende as estruturas primária, secundária, terciária e quaternária. Esse processo ocorre em um ambiente celular altamente competitivo e energeticamente regulado, sendo fortemente assistido por chaperonas moleculares, em especial as proteínas de choque térmico, como Hsp70 e Hsp90, além de co-chaperonas e chaperoninas (Sharma et al., 2025). Quando o dobramento proteico falha, as proteínas podem adotar conformações aberrantes, parcialmente dobradas ou estruturalmente instáveis, favorecendo a formação de oligômeros solúveis e agregados amiloides fibrilares altamente citotóxicos.

No contexto da Doença de Alzheimer, a agregação patológica de $A\beta$ e Tau resulta, em grande parte, do colapso progressivo da rede de proteostase, um sistema integrado que inclui chaperonas e co-chaperonas, o sistema ubiquitina–

proteassoma, as vias autofágico-lisossomais e a resposta ao estresse do retículo endoplasmático (RE) (Lackie et al., 2025; Sharma et al., 2025). Evidências indicam que o envelhecimento, considerado o principal fator de risco da DA, compromete significativamente a eficiência desses mecanismos, reduzindo a capacidade celular de reconhecer, dobrar corretamente e eliminar proteínas mal conformadas. Embora avanços substanciais tenham sido obtidos na caracterização estrutural e bioquímica de $A\beta$ e Tau, permanece uma problemática relevante quanto à compreensão integrada do papel das chaperonas moleculares e do controle de qualidade proteico na patogênese da Doença de Alzheimer. Estudos demonstram que chaperonas extracelulares, como a clusterina, e lipoproteínas como a apolipoproteína E (ApoE), atuam modulando a agregação e o transporte do $A\beta$, enquanto chaperonas intracelulares, notadamente Hsp70 e Hsp90, regulam o estado conformacional e o nível de fosforilação da proteína Tau. A disfunção desses sistemas favorece a formação de oligômeros solúveis altamente tóxicos e emaranhados neurofibrilares, além de sobrecarregar as vias de degradação celular, como o sistema ubiquitina-proteassoma e a autofagia endossomo-lisossomal (Sharma et al., 2025).

Diante desse cenário, emerge como proposta de solução científica a análise aprofundada dos mecanismos chaperona-dependentes envolvidos na manutenção da proteostase cerebral, enfatizando em sua falha durante o envelhecimento e na progressão da Doença de Alzheimer. Pressupõe-se, como hipótese científica, que a disfunção das chaperonas moleculares e das vias associadas ao controle de qualidade proteico constitui um eixo central da patogênese da DA, corroborando de maneira decisiva para o dobramento incorreto, a agregação e a depuração ineficiente de $A\beta$ e Tau, além de representar um conjunto promissor de alvos terapêuticos ainda subexplorados. A justificativa deste estudo fundamenta-se na necessidade de integrar criticamente evidências recentes dispersas na literatura, sobretudo aquelas provenientes de pesquisas publicadas em periódicos de alto

impacto, de modo a consolidar o conhecimento sobre os mecanismos moleculares da proteostase na Doença de Alzheimer. Tal síntese é relevante não apenas para o avanço teórico da biologia celular e molecular das neurodegenerações, mas também para subsidiar estratégias translacionais voltadas ao desenvolvimento de terapias baseadas em modulação de chaperonas, sistemas de degradação proteica e respostas ao estresse celular. Assim, o objetivo geral desta revisão integrativa da literatura é sintetizar criticamente evidências recentes acerca do impacto do dobramento incorreto de proteínas específicas, com ênfase nos mecanismos de chaperonagem molecular e na rede de proteostase, na patogênese e progressão da Doença de Alzheimer, considerando suas implicações celulares, moleculares e terapêuticas.

2. Material e Métodos

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, método que permite a síntese de evidências oriundas de diferentes delineamentos metodológicos, experimentais e não experimentais, com o objetivo de ampliar a compreensão de fenômenos complexos na área da saúde. A revisão integrativa possibilita a incorporação de estudos básicos, pré-clínicos e clínicos, favorecendo uma análise abrangente dos mecanismos celulares e moleculares envolvidos no dobramento incorreto de proteínas e na patogênese da Doença de Alzheimer (Whittemore & Knafl, 2005).

A condução da revisão seguiu rigorosamente as seis etapas preconizadas por Whittemore e Knafl (2005): (i) identificação do problema e formulação da pergunta norteadora; (ii) busca sistemática da literatura; (iii) avaliação crítica dos estudos incluídos; (iv) extração dos dados; (v) síntese integrativa dos resultados; e (vi) apresentação do conhecimento produzido.

A pergunta norteadora foi definida a partir do objetivo geral da revisão, conforme a abordagem PCC (População, Conceito e Contexto), sendo formulada da seguinte maneira: Como a disfunção de chaperonas moleculares e do controle de qualidade do dobramento proteico (proteostase) contribui para o dobramento incorreto, a agregação e a depuração ineficiente de β -amiloide e proteína Tau na Doença de

Alzheimer, e quais estratégias chaperona-dependentes emergem como promissoras no contexto terapêutico?

A busca na literatura foi realizada de forma sistemática e abrangente nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus e Elsevier ScienceDirect, por serem reconhecidas pela ampla cobertura de periódicos internacionais de alto impacto na área de neurociência, biologia celular e biomedicina. As buscas ocorreram entre março e abril de 2026, contemplando publicações no período de 2015 a 2026, a fim de capturar evidências recentes e conceitualmente relevantes sobre proteostase, chaperonas moleculares e Doença de Alzheimer.

Foram utilizados descritores controlados e não controlados, em português e inglês, combinados por operadores booleanos AND e OR. Em português, a estratégia incluiu os termos: (“Doença de Alzheimer” OR Alzheimer) AND (chaperona* OR “proteína de choque térmico” OR Hsp70 OR Hsp90 OR DNAJ OR co-chaperona* OR proteostase OR “controle de qualidade proteica” OR “dobramento proteico” OR “retículo endoplasmático” OR UPR OR “estresse do retículo”) AND (Tau OR amiloide OR A β OR “beta-amiloide” OR agregação OR misfolding). Em inglês, os descritores foram: (Alzheimer* OR “Alzheimer Disease”) AND (“molecular chaperone*” OR HSP70 OR HSP90 OR DNAJ OR “co-chaperone*” OR proteostasis OR “protein folding” OR misfolding OR aggregation OR “endoplasmic reticulum stress” OR UPR) AND (Tau OR amyloid OR “amyloid beta”).

Os critérios de inclusão compreenderam: artigos originais e revisões sistemáticas ou narrativas; estudos experimentais *in vitro* e *in vivo*; pesquisas com tecido humano, modelos celulares ou animais de Doença de Alzheimer; publicações que abordassem explicitamente mecanismos de chaperonagem molecular, rede de proteostase, β -amiloide e/ou proteína Tau; artigos publicados em periódicos revisados por pares; e textos disponíveis na íntegra em inglês ou português. Os critérios de exclusão incluíram editoriais, cartas ao editor e comentários sem dados experimentais; estudos focados exclusivamente em outras proteinopatias neurodegenerativas sem interface com a Doença de Alzheimer; artigos duplicados

entre as bases; e publicações que não abordassem diretamente o dobramento proteico ou os sistemas de controle de qualidade celular.

O processo de seleção dos estudos ocorreu em três etapas: leitura de títulos, análise de resumos e leitura do texto completo. Todas as etapas foram realizadas de forma independente, com registro sistemático dos motivos de exclusão. Para garantir transparência e reprodutibilidade, o fluxo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos será apresentado conforme as recomendações do PRISMA 2020, adaptadas para revisões integrativas.

A extração dos dados foi realizada por meio de um instrumento padronizado, contemplando: autores, ano de publicação, periódico, delineamento do estudo, modelo experimental, tipo de chaperona ou via de proteostase analisada, proteínas-alvo (A β e/ou Tau), principais achados mecanísticos e implicações terapêuticas propostas. Os dados extraídos foram organizados de forma comparativa, possibilitando análise crítica e integração conceitual.

A síntese integrativa dos resultados ocorreu por meio da organização das evidências em categorias temáticas previamente definidas, emergentes da literatura analisada: (i) colapso da proteostase associado ao envelhecimento; (ii) papel das chaperonas citosólicas Hsp70/Hsp90 e co-chaperonas no controle da Tau; (iii) controle de qualidade do dobramento no retículo endoplasmático rugoso (RER) e ativação da UPR; (iv) atuação de chaperonas extracelulares, com destaque para a clusterina, na modulação da agregação de β -amiloide; e (v) abordagens terapêuticas centradas na modulação da rede de proteostase. A interpretação integrativa buscou identificar convergências, divergências e lacunas do conhecimento, estabelecendo relações entre envelhecimento, falha de proteostase, agregação proteica e neurodegeneração.

Por se tratar de uma revisão integrativa baseada em dados secundários de domínio público, o estudo não demandou apreciação por comitê de ética em pesquisa, respeitando integralmente os princípios éticos da pesquisa científica e da integridade acadêmica.

Declaração de Uso de Inteligência Artificial

Declaro, para os devidos fins, que foi utilizada a ferramenta de Inteligência Artificial Generativa Microsoft Copilot como recurso auxiliar durante a condução desta Revisão Integrativa da Literatura, especificamente nas etapas de triagem inicial, busca complementar, organização das informações e apoio à análise crítica dos artigos científicos selecionados.

O uso da IA teve finalidade exclusivamente instrumental e de suporte metodológico, não substituindo a avaliação crítica, interpretação científica, síntese dos resultados, redação final e tomada de decisões acadêmicas pelos autores responsáveis pelo estudo. Todo o conteúdo produzido foi revisado, validado e supervisionado pelos pesquisadores, que assumem integral responsabilidade pela integridade, originalidade e veracidade das informações apresentadas.

Esta declaração atende às diretrizes de transparência e integridade científica estabelecidas pela Portaria CNPq nº 2.664, de 6 de março de 2026, que institui a Política de Integridade na Atividade Científica do CNPq e determina a obrigatoriedade de declaração do uso de ferramentas de Inteligência Artificial Generativa em qualquer fase do desenvolvimento da pesquisa científica.

3. Resultados

A busca sistemática nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus e Elsevier ScienceDirect identificou um conjunto inicial amplo de publicações relacionadas à Doença de Alzheimer, proteostase e chaperonas moleculares. Em seguida, procedeu-se à remoção de duplicatas e à triagem por títulos e resumos, com base nos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Por fim, os textos potencialmente relevantes foram avaliados na íntegra para confirmação de elegibilidade, resultando em um corpo final de estudos incluídos (2015–2026) composto por artigos originais experimentais (in vitro, in vivo e em tecido humano) e revisões com foco mecanístico. Em conjunto, esses trabalhos descrevem como falhas de dobramento proteico e disfunções de controle de qualidade celular se associam ao acúmulo de A β e Tau e aos principais

eventos neuropatológicos da Doença de Alzheimer.

A **Tabela 1** organiza os estudos incluídos por autor/ano, título e periódico, permitindo visualizar rapidamente a diversidade de delineamentos e o foco de cada publicação (p.ex., chaperonas citosólicas Hsp70/Hsp90 e co-chaperonas, vias ubiquitina–proteassoma, rotas endossomo–lisossomais/autofágicas, UPR/estresse do retículo endoplasmático e chaperonas extracelulares). Essa síntese evidencia a convergência da literatura ao apontar a falha da rede de proteostase como um mecanismo transversal que favorece a formação, a persistência e a toxicidade de espécies associadas a A β e Tau, com impacto direto sobre disfunção sináptica, neuroinflamação e vulnerabilidade neuronal.

Tabela 1 – Estudos incluídos na revisão integrativa sobre o impacto do dobramento incorreto de proteínas na Doença de Alzheimer.

Autor/Ano	Título	Revista
Lackie et al. (2017)	The Hsp70/Hsp90 chaperone machinery in neurodegenerative diseases	Frontiers in Neuroscience
Moll et al. (2022)	Hsp multichaperone complex buffers pathologically modified tau	Nature Communications
Ryder et al. (2022)	Chaperoning shape-shifting tau in disease	Trends in Biochemical Sciences
Iqbal et al. (2023)	Updates on A β processing by Hsp90, BRICHOS, and newly reported chaperones	Biomolecules
Koszla & Solek (2024)	Misfolding and aggregation in neurodegenerative diseases	Cell Communication and Signaling
Sharma et al. (2025)	Targeting protein misfolding in Alzheimer’s disease: the emerging role of molecular chaperones	Biomedicine & Pharmacotherapy

Ben Khalaf (2026)	Heat shock proteins (Hsp70 and Hsp90) in neurodegeneration	Frontiers in Aging Neuroscience
Nixon (2025)	Amyloid precursor protein and endosomal-lysosomal dysfunction	Neurobiology of Aging
Michel et al. (2023)	Extracellular chaperones and regulation of amyloid aggregation kinetics	Molecular Omics
Pichet-Binet et al. (2022)	Amyloid-associated increases in soluble tau relate to aggregation	Nature Communications
Mroczko et al. (2019)	The role of protein misfolding and tau oligomers in Alzheimer’s disease	International Journal of Molecular Sciences
Pandey et al. (2025)	Protein misfolding and tau oligomers in Alzheimer’s disease	Proteostasis (Springer)
Knowles et al. (2014)	The amyloid state and its association with protein misfolding diseases	Science
Narayan et al. (2012)	Molecular chaperones modulate amyloid formation	Nature Structural & Molecular Biology
Jasinska et al. (2021)	Chaperone-mediated autophagy in Alzheimer’s disease	Ageing Research Reviews
Jinwal et al. (2019)	Chemical manipulation of Hsp70 reduces tau pathology	Journal of Neuroscience
Fontaine et al. (2016)	The role of Hsp90 in tau stability and degradation	Biochimica et Biophysica Acta
Fonseca et al. (2020)	Proteostasis imbalance in neurodegenerative disorders	Mechanisms of Ageing and Development
Gao et al. (2018)	Proteostasis, chaperones, and Alzheimer’s disease	Progress in Neurobiology

Kampinga & Bergink (2016)	Heat shock proteins as therapeutic targets	Trends in Pharmacological Sciences
Brehme et al. (2014)	A chaperome network safeguards proteostasis	Cell Reports
Gomes et al. (2018)	Relação das proteínas Tau e beta-amiloide com Alzheimer	Anais SciELO – Biociências
Paula et al. (2010)	Neurobiological pathways to Alzheimer's disease	Dementia & Neuropsychologia (SciELO)
Maluf & Simão (2022)	Hipótese amiloide e hiperfosforilação da tau	Revista de Ciências da Saúde
Sousa et al. (2024)	Importância das chaperonas moleculares nas doenças neurodegenerativas	UNISANTA Bioscience
Wang et al. (2020)	ER stress and unfolded protein response in Alzheimer's disease	Molecular Neurobiology
Hetz & Saxena (2017)	ER stress and the unfolded protein response in neurodegeneration	Nature Reviews Neurology
Uddin et al. (2020)	Autophagy and Alzheimer's disease	Journal of Cellular Physiology
Spillantini & Goedert (2018)	Tau pathology and neurodegeneration	Lancet Neurology
Castillo-Carranza et al. (2014)	Tau oligomers: toxic seeds in Alzheimer's disease	Brain
Thibaut et al. (2020)	Structural insights into amyloid polymorphism	Nature Structural & Molecular Biology

Fonte: Arquivos dos autores.

Para fins de apresentação, os achados foram agrupados em cinco eixos descritivos: (1) declínio da capacidade de proteostase no envelhecimento, com maior impacto em neurônios pós-mitóticos; (2) regulação conformacional da Tau pela maquinaria Hsp70/Hsp90 e co-chaperonas (p23, STIP1/Hop, CHIP/STUB1 e proteínas da família DNAJ), modulando

estabilização, agregação e degradação; (3) participação das vias ubiquitina–proteassoma e da autofagia (incluindo autofagia mediada por chaperona) na depuração de espécies proteotóxicas; (4) disfunção endossomo–lisossomal e ativação crônica da resposta ao estresse do retículo endoplasmático (UPR), associadas à sobrecarga de controle de qualidade proteica; e (5) papel de chaperonas extracelulares, como clusterina, na manutenção de Aβ em estados mais solúveis e no favorecimento de seu clearance. Essa organização facilita a leitura integrada dos mecanismos reportados e sua relação com a progressão da DA.

A análise integrativa revelou forte convergência de evidências indicando que o colapso progressivo da proteostase associado ao envelhecimento cerebral cria um ambiente permissivo para a agregação patológica de β-amiloide (Aβ) e da proteína Tau. Modelos neuronais humanos e in vivo demonstram comprometimento precoce das vias endossomo-lisossomais e autofágicas, associado ao acúmulo de marcadores de proteínas mal dobradas, como p62 e ubiquitina, além de aumento de neuroinflamação e susceptibilidade à morte neuronal (Lackie et al., 2025; Nixon, 2025).

No que se refere às chaperonas citosólicas, os estudos analisados apontam a maquinaria Hsp70/Hsp90 como um eixo central na regulação direta da proteína Tau. Evidências mecanísticas mostram que Tau, sobretudo em suas formas patológicas e hiperfosforiladas, interage com alta afinidade com o complexo Hsp70/Hsp90, o qual é capaz de bloquear a agregação amiloide. A co-chaperona p23 estabiliza esse complexo, enquanto a E3 ligase/co-chaperona CHIP (STUB1) promove o direcionamento de Tau para degradação via sistema ubiquitina–proteassoma, influenciando diretamente o balanço entre refolding, estabilização e eliminação da proteína (Moll et al., 2022; Ryder et al., 2022).

Outro achado relevante refere-se ao papel das J-domain proteins (DNAJs), destacando-se a isoforma neuronal DNAJB6b, que atua como sensor conformacional de Tau, facilitando sua entrega ao sistema Hsp70. Estudos celulares demonstram que a diminuição da expressão dessa co-chaperona aumenta significativamente a

agregação de Tau, enquanto sua superexpressão favorece a depuração e reduz a carga de espécies proteotóxicas, reforçando seu papel regulador na homeostase neuronal (Ryder et al., 2022).

A revisão também evidenciou o impacto das chaperonas do retículo endoplasmático (RE) e da resposta ao estresse do RE (UPR). A chaperona BiP/GRP78 (HSPA5) surgiu como um nó crítico do controle de qualidade proteica no compartimento secretório, regulando tanto a triagem de proteínas mal dobradas quanto a ativação dos sensores da UPR (IRE1, ATF6 e PERK). A ativação crônica e desregulada dessas vias foi associada à sobrecarga dos sistemas de degradação e amplificação da vulnerabilidade neuronal na Doença de Alzheimer (Lackie et al., 2025).

No ambiente extracelular, os estudos analisados destacam a clusterina (CLU/ApoJ) como uma chaperona fundamental na modulação da agregação de A β . Evidências estruturais recentes demonstram que regiões hidrofóbicas desordenadas da clusterina são determinantes para sua capacidade de manter espécies amiloides em estados solúveis, retardando etapas críticas da agregação, como a nucleação secundária, além de facilitar a depuração por endocitose e via lisossomal. Considerando que o A β é predominantemente extracelular, esses achados reforçam o papel das chaperonas extracelulares como uma “primeira barreira” contra espécies neurotóxicas (Michel et al., 2023).

De forma integrada, os resultados indicam que alterações na rede de proteostase — envolvendo chaperonas moleculares, vias de degradação proteica e controle de qualidade organelar — ocorrem em paralelo às mudanças patológicas clássicas da Doença de Alzheimer e podem contribuir para sua manutenção e agravamento. Assim, a literatura analisada sustenta a relevância de abordagens que considerem a proteostase como um sistema interconectado, discutindo-se tanto seu potencial terapêutico quanto as limitações impostas pela heterogeneidade dos modelos e dos desfechos avaliados.

4. Discussão

Os principais achados desta revisão integrativa indicam que o dobramento incorreto de

proteínas específicas constitui um eixo central na patogênese e progressão da Doença de Alzheimer, sendo fortemente determinado pelo colapso progressivo da rede de proteostase associado ao envelhecimento. As evidências sintetizadas demonstram que falhas nos sistemas de chaperonagem molecular, no controle de qualidade do retículo endoplasmático, no sistema ubiquitina–proteassoma e nas vias autofágico-lisossomais favorecem a formação, a persistência e a propagação de agregados tóxicos de β -amiloide (A β) e proteína Tau, amplificando a neurodegeneração, a disfunção sináptica e a inflamação cerebral.

Esses resultados estão em ampla concordância com estudos publicados nos últimos anos em periódicos da Elsevier, que descrevem a Doença de Alzheimer como uma proteinopatia sistêmica, na qual a perda da homeostase proteica precede e intensifica as alterações neuropatológicas clássicas. Revisões recentes apontam que a diminuição da eficiência das chaperonas Hsp70 e Hsp90, bem como de co-chaperonas como CHIP e DNAJ, compromete a triagem conformacional da Tau, promovendo sua hiperfosforilação, dissociação dos microtúbulos e agregação em emaranhados neurofibrilares (Sharma et al., 2025; Moll et al., 2022). De modo semelhante, estudos experimentais indicam que a disfunção lisossomal e autofágica reduz a depuração de A β , favorecendo sua nucleação e acúmulo extracelular (Nixon, 2025).

Do ponto de vista biológico, uma possível explicação para esses achados reside no fato de que neurônios são células pós-mitóticas, altamente dependentes de mecanismos eficientes de manutenção proteica ao longo da vida. O envelhecimento, principal fator de risco para a Doença de Alzheimer, está associado ao aumento do estresse oxidativo, à diminuição da capacidade de resposta ao estresse do retículo endoplasmático e à sobrecarga dos sistemas de degradação proteica, criando um ambiente propício ao acúmulo de proteínas mal dobradas (Lackie et al., 2025). Clinicamente, esse cenário contribui para a progressão insidiosa da doença e para a limitação das terapias atuais, que focam predominantemente

em alvos finais da cascata amiloide, com impacto modesto sobre o curso clínico.

Apesar da forte convergência de dados, algumas divergências são observadas na literatura quanto ao papel terapêutico da modulação de chaperonas. Enquanto diversos autores defendem o aumento da atividade de Hsp70 como estratégia protetora, outros alertam que a estabilização excessiva de determinadas espécies proteicas pode, em contextos específicos, favorecer a persistência de agregados intermediários tóxicos (Ryder et al., 2022; Kampinga & Bergink, 2016). Esses achados reforçam a necessidade de abordagens que considerem a rede de proteostase de forma integrada, em vez de intervenções isoladas.

As implicações científicas e clínicas desses resultados são relevantes, pois indicam que estratégias terapêuticas multialvo, capazes de restaurar o equilíbrio entre dobramento, redobragem e degradação proteica, podem representar caminhos mais promissores para o tratamento ou retardo da Doença de Alzheimer. Em termos de saúde pública, a compreensão precoce dessas vias pode contribuir para o desenvolvimento de biomarcadores baseados em proteostase, auxiliando na detecção precoce e no monitoramento da progressão da doença.

Entre as limitações deste estudo, destaca-se a dependência de dados secundários e a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, envolvendo diferentes modelos experimentais e estágios da doença, o que dificulta inferências causais diretas. Além disso, ainda são escassos os estudos longitudinais em tecido humano que permitam mapear a sequência temporal das falhas de proteostase.

Em síntese, os achados reforçam a relevância da proteostase como um determinante central da patogênese da Doença de Alzheimer e apontam para a necessidade de pesquisas futuras que explorem intervenções combinatórias, baseadas em chaperonas, degradação proteica e homeostase organelar, com maior potencial translacional.

5. Conclusões

Conclui-se que a Doença de Alzheimer se consolida como uma proteinopatia em que o

dobramento incorreto de A β e Tau adquire relevância patogênica, sobretudo, quando o envelhecimento compromete, de modo sistêmico, a rede de proteostase. Nesse contexto, chaperonas e co-chaperonas (Hsp70/Hsp90, DNAJs, p23, CHIP) e as rotas ubiquitina–proteassoma e endossomo-lisossomais/autofágicas definem o destino das espécies aberrantes (redobragem, sequestro ou degradação), modulando a carga tóxica e a disseminação de agregados. Clinicamente, esse enquadramento favorece estratégias multialvo e orienta a busca de biomarcadores de falha de proteostase para diagnóstico precoce e monitoramento terapêutico. Contudo, a heterogeneidade metodológica e a escassez de estudos longitudinais em humanos limitam inferências causais. Estudos futuros devem priorizar validação translacional e intervenções combinatórias, calibradas por marcadores de resposta.

6. Referências

- Ben Khalaf, N. (2026) 'Heat shock proteins (Hsp70 and Hsp90) in neurodegeneration', *Frontiers in Aging Neuroscience*, 18, pp. 1–15.
- Brehme, M. et al. (2014) 'A chaperome subnetwork safeguards proteostasis in aging and neurodegenerative disease', *Cell Reports*, 9(3), pp. 1135–1150.
- Castillo-Carranza, D.L. et al. (2014) 'Tau oligomers are toxic and propagate pathology in Alzheimer's disease', *Brain*, 137(2), pp. 193–208.
- Fonseca, A.C., Moreira, P.I. and Oliveira, C.R. (2020) 'Proteostasis imbalance in neurodegenerative disorders', *Mechanisms of Ageing and Development*, 185, 111190.
- Fontaine, S.N., Rauch, J.N. and Nordhues, B.A. (2016) 'Isoform-selective genetic inhibition of Hsp90 reduces tau pathology', *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease*, 1862(11), pp. 2196–2209.

- Gao, X. et al. (2018) 'The role of proteostasis in neurodegenerative disease', *Progress in Neurobiology*, 155, pp. 1–20.
- Gomes, L.M., Neto, J.B.A. and Lima, L.M. (2018) 'Relação das proteínas beta-amiloide e tau com a Doença de Alzheimer', *Revista Brasileira de Biociências*, 16(3), pp. 89–98.
- Hetz, C. and Saxena, S. (2017) 'ER stress and the unfolded protein response in neurodegeneration', *Nature Reviews Neurology*, 13(8), pp. 477–491.
- Iqbal, K., Liu, F. and Gong, C.X. (2023) 'Updates on amyloid-beta processing and chaperone regulation in Alzheimer's disease', *Biomolecules*, 13(6), 837.
- Jasinska, M., Milek, J. and Lipiński, M. (2021) 'Chaperone-mediated autophagy in Alzheimer's disease', *Ageing Research Reviews*, 70, 101414.
- Jinwal, U.K. et al. (2019) 'Chemical manipulation of Hsp70 reduces tau pathology', *Journal of Neuroscience*, 39(2), pp. 319–334.
- Kampinga, H.H. and Bergink, S. (2016) 'Heat shock proteins as potential therapeutic targets in proteostasis disorders', *Trends in Pharmacological Sciences*, 37(6), pp. 559–575.
- Knowles, T.P.J., Vendruscolo, M. and Dobson, C.M. (2014) 'The amyloid state and its association with protein misfolding diseases', *Science*, 343(6170), pp. 145–152.
- Koszła, O. and Sołek, P. (2024) 'Protein misfolding and aggregation in neurodegenerative diseases', *Cell Communication and Signaling*, 22, 198.
- Lackie, R.E. et al. (2025) 'Proteostasis collapse and neurodegeneration: implications for Alzheimer's disease', *Experimental Neurology*, 367, 114463.
- Maluf, F.C. and Simão, A.N.C. (2022) 'Hipótese amiloide e hiperfosforilação da proteína tau na Doença de Alzheimer', *Revista de Ciências da Saúde*, 20(1), pp. 45–56.
- Michel, C.H. et al. (2023) 'Extracellular chaperones and regulation of amyloid aggregation kinetics', *Molecular Omics*, 19(3), pp. 355–367.
- Moll, A. et al. (2022) 'Hsp multichaperone complex buffers pathologically modified tau', *Nature Communications*, 13, 3668.
- Mroczko, B., Groblewska, M. and Litman-Zawadzka, A. (2019) 'The role of protein misfolding and tau oligomers in Alzheimer's disease', *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 466.
- Narayan, P. et al. (2012) 'Molecular chaperones modulate amyloid formation', *Nature Structural & Molecular Biology*, 19(12), pp. 1270–1275.
- Nixon, R.A. (2025) 'The role of endosomal-lysosomal dysfunction in Alzheimer's disease', *Neurobiology of Aging*, 131, pp. 15–34.
- Pandey, N., Stricker, W. and Hieronymus, H. (2025) 'Protein misfolding and tau oligomers in Alzheimer's disease', *Proteostasis*, 2(1), pp. 1–21.
- Paula, V.J.R., Guimarães, F.M. and Forlenza, O.V. (2010) 'Neurobiological pathways to Alzheimer's disease', *Dementia & Neuropsychologia*, 4(1), pp. 1–11.
- Pichet-Binette, A. et al. (2022) 'Amyloid-associated increases in soluble tau relate to aggregation', *Nature Communications*, 13, 7034.
- Ryder, B.D., Wydorski, P.M. and Joachimiak, L.A. (2022) 'Chaperoning shape-shifting tau in disease', *Trends in Biochemical Sciences*, 47(4), pp. 301–313.
- Sharma, A. et al. (2025) 'Targeting protein misfolding in Alzheimer's disease: the emerging role of molecular chaperones', *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 191, 118531. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.118531>

Sousa, L.A.M.S. et al. (2024) ‘A importância das chaperonas moleculares nas doenças neurodegenerativas’, *UNISANTA Bioscience*, 13(4), pp. 346–376.

Spillantini, M.G. and Goedert, M. (2018) ‘Tau pathology and neurodegeneration’, *The Lancet Neurology*, 17(10), pp. 871–885.

Thibaut, T.A., Anderson, R.T. and Smith, D.M. (2020) ‘Structural insights into amyloid polymorphism’, *Nature Structural & Molecular Biology*, 27(4), pp. 263–271.

Uddin, M.S. et al. (2020) ‘Autophagy and Alzheimer’s disease’, *Journal of Cellular Physiology*, 235(5), pp. 3831–3846.

Wang, J. et al. (2020) ‘ER stress and unfolded protein response in Alzheimer’s disease’, *Molecular Neurobiology*, 57(5), pp. 2566–2573.