

## ASPECTOS GENÉTICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Milena Roberta Freire da Silva<sup>1</sup>, Karolayne Silva Souza<sup>2</sup>, Flávia Steffany Leite Miranda<sup>3</sup>,  
Emanuella Lacerda Santos<sup>4</sup>, Kátia C. da Silva Felix<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Graduandas do Curso de Biomedicina da Faculdade Sete de Setembro. E-mail: milena.freire@hotmail.com;

<sup>2</sup>Graduanda do Curso de Biomedicina da Faculdade Sete de Setembro. E-mail: karolaynes7@hotmail.com;

<sup>3</sup>Graduanda do Curso de Biomedicina da Faculdade Sete de Setembro. E-mail: flaviasteffany@hotmail.com;

<sup>4</sup>Graduanda do Curso de Biomedicina da Faculdade Sete de Setembro. E-mail: emanuellals16@gmail.com; <sup>5</sup>Bióloga

<sup>5</sup>Professora do Curso de Biomedicina da Faculdade Sete de Setembro, E-mail: katia.felix@fasete.edu.br

### RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa progressiva e irreversível, que acarreta perda de memória e diversos distúrbios cognitivos, como o comprometimento da memória, dificuldade de linguagem e mudanças comportamentais, visto que o paciente não consegue reconhecer pessoas, mesmo que estas estejam rotineiramente em sua vida, afetando o funcionamento ocupacional e social do indivíduo. A DA aparece com maior prevalência em indivíduos com idade mais avançada (+65 anos). Em 2015 estima-se que 48,6 milhões de pessoas em todo mundo viviam com demência, e em 2050 espera-se cerca de 131,5 milhões de pessoas com demência em todo o mundo. A DA se apresenta de duas formas clínicas, a de início precoce (familiar) e início tardio (esporádico), ambas as formas podem sofrer influência de fatores genéticos. Em razão disto este trabalho tem como objetivo descrever os principais genes envolvidos na DA, assim como diferenciar os tipos de Alzheimer, e as características genéticas apresentadas por esta patologia. Trata-se de uma pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa do tipo exploratória. No qual, foram realizadas buscas em bases nacionais e internacionais, Medline, Scientific Electronic Library On-line (SCIELO), Scholar Google (Google Acadêmico), Pubmed e Biblioteca virtual de saúde (Bvs). Consideraram-se elegíveis os estudos nas línguas portuguesa e inglesa. Além de livros, teses e dissertações. A genética da DA é complexa e heterogênea. A maioria dos casos da DA é esporádico, aparentemente sem recorrência familiar, entretanto, uma pequena porcentagem dos casos da DA tem um início precoce, com sintomas aparecendo antes dos 65 anos de idade. A genética da doença de Alzheimer na forma esporádica é também conhecida como doença Alzheimer de início tardio (DAIT), que está mais relacionada com os fatores de risco da doença, que ainda não estão completamente elucidadas. A doença de Alzheimer de recorrência familiar é também conhecida como doença Alzheimer de início precoce (DAIP), que é uma forma rara da doença, onde ocorre mutações em alguns genes precursores de proteínas (APP, PSEN 1, PSEN 2, APOE), que explicam completamente a patogenia desse tipo de DA. Visto que o estabelecimento da DA, deve-se ao acúmulo de eventos genéticos e ambientais, onde estes culminam no estabelecimento da doença com diferentes graus de severidade. As mutações nos genes supracitados, são consistentemente associados com o estabelecimento da DA. Esses genes localizam-se em diferentes cromossomos e pelo menos alguns deles devem participar de uma via neuropatogênica comum, que culmine com o desencadeamento da doença.

**Palavras-chave:** Genética do Alzheimer, demência e tipos de Alzheimer.

### INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa progressiva e irreversível, de aparecimento insidioso, que acarreta perda de memória e diversos distúrbios cognitivos, como o comprometimento da memória, dificuldade de linguagem e mudanças comportamentais, visto que o paciente não consegue reconhecer pessoas, mesmo que estas estejam rotineiramente em sua vida, afetando o funcionamento ocupacional e social do indivíduo <sup>(1,2)</sup>. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) é característica importante desta doença o sucessivo declínio do raciocínio, da compreensão, da linguagem, da capacidade de efetuar cálculos, assim como da capacidade de aprendizagem e de tomar decisões que estão presentes no dia-a-dia do paciente. Além de progressiva, a DA é fatal, afeta principalmente indivíduos mais velhos, especialmente com idades superiores a 65 anos de idade. A demência é uma das maiores causas de invalidez na velhice, sendo a DA a causa mais comum de demência <sup>(2,3)</sup>.

A doença apresenta maior prevalência em indivíduos com idade mais avançada (+65 anos), no entanto as mulheres são menos atingidas pela doença antes dos 80 anos de idade, diferentemente dos homens que são acometidos principalmente antes dos 80 anos de idade <sup>(4)</sup>. Em 2015 foi estimado que 48,6 milhões de pessoas em todo o mundo viviam com demência, e em 2050 estima-se que esse número alcance cerca de 131,5 milhões de pessoas com demência em todo o mundo <sup>(5)</sup>.

A DA se apresenta de duas formas clínicas, a de início precoce (familiar) e início tardio (esporádico). O início precoce da doença de Alzheimer é raro, representando menos de 1% da carga de doença, com manifestações antes dos 60 anos e rápido curso clínico. Já a DA de início tardio é mais comum entre os indivíduos com mais de 65 anos de idade. A herdabilidade desta forma da doença é alta cerca de 79%, porém sua etiologia é complexa devido ao envolvimento de fatores genéticos e ambientais, no qual um grande número de genes tem sido implicado no desenvolvimento de Alzheimer de início tardio <sup>(2,7)</sup>.

Histopatologicamente a DA é definida pela presença de duas características específicas, placas neuríticas, contendo depósito de beta amiloide e emaranhados neurofibrilares, contendo proteína tau hiperfosforilada. Visto que o cérebro do indivíduo que possui DA, apresenta atrofia cortical difusa, a presença de grande número de placas senis e novelos neurofibrilares, degeneração grânulo vacuolares e perda neural, no entanto, essas alterações patológicas no cérebro do paciente com DA não são distribuídas uniformemente sobre o córtex cerebral <sup>(8,9)</sup>.

Alterações genéticas também podem ser responsáveis por aumentar o risco da demência de Alzheimer, mesmo que em menor incidência. Estas alterações genéticas apresentam padrão de herança autossômica dominante, onde foram identificadas mutações em três genes, APP (cromossomo 21), PSEN 1, PSEN 2 (cromossomo 14 e 1 respectivamente) e APOE (cromossomo 19) <sup>(10,11)</sup>.

Os primeiros sintomas e mais comum são a perda de memória de curto prazo. Com o progresso da doença os sintomas podem incluir agressividade, irritabilidade, confusão, problemas de linguagem, bem como perda de memória de longo prazo. Nos estágios avançados da doença, os pacientes tornam-se incapazes de cuidar de si mesmos <sup>(12)</sup>.

Em razão das características da DA e a grande influência genética, bem como a relação desses genes com a fisiopatologia da doença, é importante fazer um apanhado sobre as descobertas relacionadas à genética da DA. Desta forma, o objetivo deste trabalho é realizar uma abordagem sobre os principais genes relacionados à DA, assim como diferenciar os tipos de Alzheimer, e as características genéticas apresentadas por esta patologia.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa do tipo exploratória. A grande importância da pesquisa é a maximização do conhecimento auxiliado por toda uma metodologia, gerando inquietações e reflexões diante dos conteúdos abordados <sup>(13)</sup>.

Em relação aos procedimentos do estudo, foram realizadas buscas nas bases eletrônicas nacionais e internacionais Medline, Scientific Electronic Library On-line (SCIELO), Scholar Google (Google Acadêmico), Pubmed e Biblioteca virtual de saúde (Bvs), buscando artigos indexados sobre o tema utilizando as principais palavras-chave: doença de Alzheimer, demência, genética do Alzheimer, no período de 1986 a 2017. Consideraram-se elegíveis os estudos nas línguas portuguesa e inglesa. Além de livros, teses e dissertações.

## **A genética e a hereditariedade da doença de Alzheimer**

A genética da doença Alzheimer é complexa e heterogênea. A maioria dos casos de DA é esporádica, aparentemente sem recorrência familiar da doença. Entretanto, uma pequena porcentagem dos casos de DA (menos de 1%) tem um início precoce, com sintomas aparecendo antes dos 65 anos de idade. Essa forma rara de DA é conhecida como doença Alzheimer de início precoce (DAIP), é comumente recorrente na família e apresenta um padrão de herança autossômico dominante. Mutações em alguns genes parecem explicar completamente a patogenia desse tipo de DA familiar: o gene da proteína precursora amiloide (APP), o gene da pré-senilina 1 (PS1) e o gene da pré-senilina 2 (PS2) e os genes da apolipoproteína. Por outro lado, a genética associada com a doença de Alzheimer de início tardio (DAIT) está mais relacionada com os fatores de risco, que ainda não estão completamente elucidadas <sup>(14,15)</sup>.

Cerca de um terço dos casos de DA apresentam familiaridade e comportam-se de acordo com um padrão de herança monogênica autossômica dominante, de acordo com as características mendeliana. Este tipo de DA é relativamente raro, representando menos de 5% da carga total de doença de Alzheimer. A associação da DA com a síndrome de Down levou a descoberta do primeiro gene da DA, o APP o qual localiza-se no cromossomo 21, os portadores dessa síndrome apresentam expressão elevada do gene da proteína precursora do amiloide, aumentando assim o risco de desenvolver a DA <sup>(7,8,10)</sup>.

A proteína precursora amiloide (APP) foi um dos primeiros genes identificados para a DA <sup>(15)</sup>, sua função ainda não está totalmente elucidada, mas acredita-se que esteja envolvido no desenvolvimento sináptico e migração neuronal <sup>(16,17)</sup>. A proteína APP sofre clivagens proteolíticas gerando fragmentos  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ -secretase. A clivagem de alfa-secreção cria um fragmento que não está associado a placas ou Alzheimer, no entanto a clivagem que gera os fragmentos de beta e gama secretases criam os fragmentos de  $\beta$ -amiloide que podem se acumular e formar as placas neuríticas e difusas características da DA. O gene APP está localizado no cromossomo 21, fato que explica o grande número de indivíduos com Síndrome de Down e DA, no qual a APP encontra-se duplicado na Síndrome de Down, causando o aumento na produção e deposição de proteína  $\beta$ -amiloide no córtex cerebral. Fenotipicamente, há uma heterogeneidade na manifestação do APP devido ao local específico do gene em que ocorre a variação, assim a produção de proteína  $\beta$ -amiloide pode aumentar ou diminuir <sup>(4,15)</sup>.

Em 1992 foi descoberto um outro gene em famílias com vários membros afetados pela DA, cujos membros não apresentavam as recém-descobertas mutações no gene da PPA, este novo gene localiza-se no cromossomo 14, o qual origina uma proteína formada por 467 aminoácidos e recebeu o nome de pré-senilina 1 (PS1). Acredita-se que este gene seja responsável por cerca de 50% das DA de herança autossômica dominante, ou seja, dos casos de início precoce, correspondendo assim à cerca de 4% de todos os casos de pacientes com DA <sup>(18)</sup>. Em seguida um outro gene foi associado aos casos de DA de início precoce, localiza-se no cromossomo 1 e foi denominado gene codificados da pré-senilina 2 (PS2), este gene é responsável por um número bastante pequeno dos casos de DA <sup>(17)</sup>.

O gene *ApoE*, localizado no cromossomo 19, codifica uma glicoproteína importante na mobilização e redistribuição de colesterol, imunorregulação e ativação de várias enzimas lipolíticas. ApoE é sintetizada principalmente no fígado, cérebro e também por outras células, tais como macrófagos e monócitos. O gene *ApoE* apresenta três isoformas principais: *ApoE- $\epsilon$ 2*, *ApoE- $\epsilon$ 3* e *ApoE- $\epsilon$ 4*. Esta última é o fator de risco genético mais importante para o desenvolvimento de DA, tanto familiar quanto esporádica e têm uma ação dose dependente <sup>(14)</sup>.

O estabelecimento da DA deve-se ao acúmulo de eventos genéticos e ambientais. Cada um desses eventos contribui com pequenos efeitos que resultam, em conjunto, no estabelecimento da doença com diferentes graus de severidade. As mutações nos genes supracitados, são consistentemente associados com o estabelecimento da DA. Esses genes localizam-se em diferentes cromossomos e pelo menos alguns deles devem participar de uma via neuropatogênica comum, que culmine com o desencadeamento da doença <sup>(6)</sup>.

### **Marcadores genéticos da doença de Alzheimer**

Os fatores genéticos da DA vêm sendo estudados há vários anos, sendo estes considerados como preponderantes na etiopatogenia desta doença. Uma mutação genética é uma alteração anormal na sequência

de pares químicos que compõe os genes, ocasionando assim mudanças nestes. Essas mutações envolvem o gene da proteína precursora de amiloide, os genes para as proteínas de pré-silina 1 e 2, e os genes da apolipoproteína. Herdar qualquer uma dessas mutações genéticas garante que um indivíduo desenvolverá DA. Em tais indivíduos, os sintomas da doença tendem a se desenvolver antes dos 65 anos, às vezes até os 30 anos de idade, enquanto a grande maioria dos indivíduos com DA apresentam doença de início tardio, ocorrendo aos 65 anos ou mais <sup>(19,20)</sup>.

O gene APP foi clonado em 1987 e localizado no cromossomo 21 (locus q21.3) este gene é talvez o mais importante de todos os genes relacionados à doença de Alzheimer de início precoce é responsável por 5% do total de casos, o qual codifica uma proteína transmembrana que tem sido relacionada a movimento celular e adesão <sup>(14,21)</sup>.

A primeira correlação genética mais consistente identificada para a DA foi a ocorrência de uma mutação “missense” (uma substituição de nucleotídeo que resulta em troca de aminoácido) em APP (21q21.3) <sup>(6,22)</sup>. O processamento da proteína APP resulta em fragmentos de  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) de 40 e 42 aminoácidos, respectivamente. O fragmento de 42 aminoácidos é neurotóxico, e seu acúmulo resulta na formação de fibras amilóides e posterior acúmulo, formando as placas senis <sup>(6,23)</sup>.

Estudos sugerem que a redução no nível ou atividade dos fragmentos de APP, juntamente com o acúmulo de beta-amiloide  $A\beta$ , poderiam ter um papel crítico na associação da disfunção cognitiva associada à DA, particularmente em estágios precoces da doença <sup>(24,25,26,27,28)</sup>. A partir desses dados, fica claro que fragmentos de APP, incluindo  $A\beta$ , podem exercer uma poderosa regulação em funções neuronais básicas, como excitabilidade celular, transmissão sináptica e long-term potentiation. Assim, esses fragmentos devem estar relacionados à regulação também de comportamentos como aprendizado e memória <sup>(6,23)</sup>.

A proteína PSEN1 cujo gene foi mapeado no cromossomo 14 (locus q24.3), e a PSEN2 cujo gene se situa no cromossomo 1 (locus q31-q42), possuem estruturas semelhantes, sendo proteínas de membrana que atuam no transporte celular. No entanto, a função destas proteínas não esta bem estabelecida. Sabe-se que mutações nos genes codificantes destas proteínas estão relacionados com alterações na clivagem da APP, o que aumenta a produção de  $\beta$ -amiloide, ocasionando casos de Alzheimer de início precoce <sup>3</sup>.

O PSEN 1 é o maior responsável por causar a DAIP, representando 18-50% dos casos <sup>(4,29,20)</sup>. O PSEN1 faz parte da composição da  $\gamma$ -secretase, que irá participar na clivagem do APP <sup>(4,31)</sup>. E as mutações neste gene irão alterar a atividade da  $\gamma$ - secretase aumentando a concentração de proteínas  $\beta$ -amiloide formando as placas neuríticas e difusas mais rapidamente <sup>(4,32)</sup>.

Acredita-se que o PSEN 2 atue semelhantemente ao PSEN 1, ou seja, aumentando a produção de proteínas  $\beta$ -amiloide, no entanto há poucos estudos sobre o PSEN 2. Todavia, vale também ressaltar que mutações no gene que codifica a PSEN 2 são mais raras <sup>(4,15,33,34)</sup>.

As mutações nos genes APP, PSEN1 e PSEN2 são responsáveis por apenas 30 a 50% dos casos de herança dominante e de início precoce. Essas mutações contribuem de forma mínima para o risco do desenvolvimento da doença em geral <sup>(3)</sup>.

A Apolipoproteína E (APOE) é uma das mais importantes proteínas presentes no plasma sanguíneo humano. É uma glicoproteína produzida principalmente pelo fígado, que logo em seguida é transportada para o plasma sanguíneo. Um segundo local no organismo humano de maior produção da APOE é o cérebro, onde essa apolipoproteína será sintetizada pela micróglia, oligodendrócitos e pelos astrócitos. O plasma sanguíneo fica responsável por cerca de  $\frac{3}{4}$  da produção da APOE plasmática <sup>(3,4,36)</sup>.

A APOE executa um papel importante no transporte de colesterol e fosfolipídios dos compartimentos gliais (astrócitos, oligodendrócitos, micróglia) aos locais de regeneração da membrana neural e remielinação, e também ajudar na reparação de danos excessivos aos neurônios, redistribuindo os lipídios aos axônios e regenerando as células de Schwann, e com isso restabelece novamente as conexões sináptico-dendríticas <sup>(3,37,38)</sup>.

Uma das principais alterações moleculares associadas com o estabelecimento da DA foi o polimorfismo da APOE, a qual localiza-se no cromossomo 19 (locus q13.2), na sua variante denominada E4. Apolipoproteína E-e4 (APOE-e4) é um gene que tem a maior influência sobre DA. Em 20-25% de casos de DA, APOE-e4 pode ser o fator causal. As outras duas formas do gene APOE incluem APOE-e2 e APOE-e3. A APOE é herdada de cada pai, assim, aqueles que herdam APOE-e4 de um dos pais correm o risco de desenvolver DA, enquanto aqueles que herdam esse gene de ambos os pais têm um risco maior, porém isto não foi estabelecido até o momento. O aumento do risco de desenvolver a doença com este gene não é bem compreendido, mas, além de maior risco, ocorre o aparecimento de sintomas em idade mais jovem do que o normal <sup>(6,39)</sup>.

O alelo ApoE-e2 parece conferir proteção contra a DA. Adicionalmente, a variante ApoE-e3 possui alta afinidade com o peptídeo A $\beta$  em relação à forma ApoE-e4, sugerindo que ApoE-e3 facilita a remoção de A $\beta$  do espaço extracelular, ao passo que ApoE-e4, intensifica a sua deposição. As isoformas de APOE também podem atuar sobre outros mecanismos que contribuem para o desenvolvimento de DA, tais como função sináptica, neurotoxicidade, hiperfosforilação de tau e neuroinflamação <sup>(14)</sup>.

## CONCLUSÃO

A identificação dos genes envolvidos na doença de Alzheimer (DA), tem propiciado um maior conhecimento acerca do processo patológico, bem como, o processo de iniciação da doença. A DA com início tardio (DAIT) é a forma mais comumente encontrada nas pessoas acometidas pela doença, já a DA de início precoce (DAIP) está relacionada com a hereditariedade, e se apresenta como um padrão de herança autossômica dominante, considerada de ocorrência rara. As alterações genéticas como o gene da proteína

precursora de amiloide, os genes para as proteínas de pré-sililina 1 e 2 e os genes da APOE, estão como as principais alterações para o desenvolvimento da DA, porém o poliformismo da APOE é uma das primeiras alterações estudadas.

Atualmente a compreensão da neurobiologia da DA ainda é dificultosa, pois muitas respostas sobre a patogênese da DA não foram elucidadas, pelo fato da falta de marcadores moleculares e celulares. Todavia, mesmo com algumas dificuldades no entendimento da DA, já se sabe que indivíduos com histórico familiar da doença, apresentam pré-disposição de desenvolver esta patologia, já que os fatores genéticos apresentam forte influência estanho desenvolvimento da doença.

A DA ainda não tem cura, no entanto é importante que se avance em pesquisas sobre a doença, principalmente pesquisas genéticas, para que assim se possa entender a atuação dos genes na DA, e ter um maior entendimento dos mecanismos que alteram o organismo do indivíduo com a DA. Para que se possa buscar tratamentos mais efetivos da doença, e também uma melhor qualidade de vida e um aumento de sobrevida aos portadores da DA.

## REFERÊNCIAS

1. Cavalcante, S. G. Aspectos genéticos da doença de alzheimer, **14º CONGRESSO NACIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA – CONIC**, 2014. Disponível em <<http://conic-semesp.org.br/anais/files/2014/trabalho-1000017158.pdf>>, Acessado em 9 de setembro de 2017.
2. Barros, A. C. et al., Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início tardio, **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 36, n. 1, p. 16-24, 2009.
3. Prado, D. M. D. Fatores Genéticos envolvidos da Doença de Alzheimer, 2010, 58 f. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fenando Pessoa, Porto, 2010.
4. Silva, M. B. et al. **FATORES GENÉTICOS ENVOLVIDOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO TEÓRICA**, III Congresso Nacional de Pesquisa em Ciências Sociais Aplicadas – III CONAPE, Francisco Beltrão/PR, 2014.
5. Alzheimer's Disease International. **World Alzheimer Report 2016**. Disponível em: <<https://www.alz.co.uk/research/world-report-2016>>. Acessado em: 11 set. 2017.
6. Fridman, Cintia. et al. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. **Revista Psicologia Clínica**. v. 1, n. 31, p. 19-25, 2004.
7. Barber, R. C. The Genetics of Alzheimer's Disease, **Scientifica**, v. 2012, p. 1-14, 2012.
8. Smith, M. A. C. Doença de Alzheimer, **Genética**, v. 21, 1999.
9. Peña, V. C.; GÓMES, R.; RÍOS, M. A. M. Genetics of Alzheimer'S Disease, **INTECH**, 2014. Disponível em <<https://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/46370.pdf>>, Acessado em 9 de setembro de 2017.
10. Aprahamian, I.; MARTINELLI, J.E.; YASSUDA, M. S. Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico, **Revista Brasileira de Clínica Médica**, v. 7, p. 27-35, 2009.

11. Bettens K. et al. Genetic insights in Alzheimer's disease, **The Lancet Neurology**, v. 12, p. 92-104, 2013.
12. Waldemar, G. et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. **European Journal of Neurology**, v. 14, p.25-26, 2007.
13. Marconi, M. A; LAKATOS, E. M. **Fundamentos de metodologia científica**, 7º Ed. São Paulo: Atlas, 2010.
14. Belcavello, L. **Estudo genético e de instabilidade genômica da doença Alzheimer em pacientes de Vitória – ES**, 2014, 99 f. Dissertação (Título de Doutor em Biotecnologia) - Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória – ES, 2014.
15. Ridge P. G. et al. Genetics of Alzheimer's Disease. **BioMed Research International**. v. 2013, 13 p. 2013.
16. Priller C. et al. Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein. **The Journal of Neuroscience**. v. 26, p. 7212-7221, 2006.
17. Young-pearse T. L. et al. A critical function for  $\beta$ -amyloid precursor protein in neuronal migration revealed by in utero RNA interference. **The Journal of Neuroscience**. v. 27, p. 14459-14469, 2007.
18. Cordeiro, Q. et al. Genética das demências, **Arquivos médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, v. 53, n. 1, p. 24-30, 2008.
19. Sereniki, A. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos, **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, 2008.
20. ALZHEIMER'S ASSOCIATION, **Alzheimer's & Dementia**, v. 10, 2014.
21. Selkoe, D. et al. Deciphering the genetic basis of Alzheimer's disease, **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, v. 3, n. 75, p. 67-99, 2002.
22. Goate, A; Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. **Nature**, v. 349, p 704-6, 1991.
23. Turner, P. R., et al., Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. **Prog Neurobiol**, v. 70, n. 1, p. 1-32, 2003.
24. Mattson, M.P., 1997. Cellular actions of beta-amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic derivatives. **Physiological Reviews**, v. 77, n. 4, p. 1081–1132, 1997.
25. Furukawa, K. Signaling by  $\beta$ -amyloid precursor protein. In: Mattson, M.P. (Ed.), **Neuroprotective Signal Transduction**. Human Press, Totowa, New Jersey, p. 197–220, 1998.
26. De strooper, et al. Proteolytic processing and cell biological functions of the amyloid precursor protein. **Journal of Cell Science**. v. 113, p. 1857–1870, 2000.
27. Mesulam, M.M. A plasticity-based theory of the pathogenesis of Alzheimer's disease. **Annals of the New York academy sciences**, v. 924, p. 42–52, 2000.



28. Small, D.H. et al. Alzheimer's disease and A $\beta$  toxicity: from top to bottom. **Nature Reviews Neuroscience**. v. 2, p. 595–598, 2001.
29. Cruts, M. et al. Estimation of the genetic contribution of presenilin-1 and -2 mutations in a popular-based study of presenile Alzheimer disease. **Human Molecular Genetics**. v. 7, p.43-51, 1998.
30. Campion, D. et al. Mutations of the presenilin I gene in families with early-onset Alzheimer's disease. **Human Molecular Genetics**. v. 4, p. 2373-2377, 1995.
31. Steiner, H. et al. PEN-2 is an integral component of the  $\gamma$ -secretase complex required for coordinated expression of presenilin and nicastrin. **The Journal of Biological Chemistry**. v. 277, p. 39062-39065, 2002.
32. Citron, M. et al. Mutant presenilins of Alzheimer's disease increase production of 42-residue amyloid  $\beta$ -protein in both transfected cells and transgenic mice. **Nature Medicine**. v. 3, p.62-72, 1997.
33. Sherrington, R. et al. Clone of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. **Nature**. v. 375, p. 754-740, 1995.
34. Jayadev, S. et al. Alzheimer's disease phenotypes and genotypes associated with mutations in presenilin 2. **Brain**. v. 133, p.1143-1154, 2010.
35. Lin C.T. et al. Immunoreactive apolipoprotein E is a widely distributed cellular protein. Immunohistochemical localization of apolipoprotein E in baboon tissues. **J Clin Invest**, v. 78, p.947-958, 1986.
36. Nakai M, Kawamata T, Taniguchi T, Maeda K, Tanaka C. Expression of apolipoprotein E mRNA in rat microglia. **Neurosci Lett**, v. 211, p. 41-44, 1996.
37. Lane, R.M. et al. Lipid homeostasis and apolipoprotein E in the development and progression of Alzheimer's disease. **J Lipid Res**, v. 46, p. 949-968, 2005.
38. Vaya J, Schipper HM. Oxysterols, cholesterol homeostasis, and Alzheimer disease. **Journal Neurochem**, v.102, p. 1727-1737, 2007.
39. Qazi, T. J. et al., Epigenetics in Alzheimer's Disease: Perspective of DNA Methylation, **Molecular neurobiology**, v. 10, 2017.