Temas em Saúde
Volume 17, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

DOENÇA DE ALZHEIMER: GENÉTICA E NOVOS AVANÇOS

ALZHEIMER'S DISEASE: GENETICS AND NEW ADVANCES

Andréia de Oliveira Militão
Angela Maria Sales Barros

RESUMO - A Doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa, definida clinicamente por declínio lento e progressivo de funções cognitivas. Promove demência e óbito em uma média de oito anos. Sob critérios genéticos a DA é classificada como de início precoce e de início tardio, denominações essas baseadas na idade de aparecimento dos sintomas. **Objetivos**: Reunir informações relevantes sobre a DA com ênfase a genética e aos novos avanços. **Métodos**: Revisão literária, baseada em artigos clássicos e recentes, utilizando o Google Acadêmico e o NCBI. **Resultados**: A DA apresenta alta complexidade genética, onde muitos genes já foram identificados e outros continuam em estudo. A nanotecnologia, terapia celular e biomarcadores são técnicas recentes estudadas para tratamentos ou cura da DA. **Conclusão**: A elucidação completa da doença ainda requer muitas pesquisas e a heterogeneidade clínica retarda resultados satisfatórios. Mas, as inúmeras pesquisas estão conseguindo, ainda que lentamente, contribuir no entendimento total da doença.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Genética; Doença de Alzheimer de Início Precoce; Doença de Alzheimer de Início Tardio.

ABSTRACT - Alzheimer's disease (AD) is neurodegenerative pathology, defined clinically by progressive decline slowly and cognitive functions. It promotes dementia and death in an average of eight years. Under genetic criteria AD is classified as early-onset and late-onset, these designations based on age of onset. **Objectives**: Gather relevant information about the DA with emphasis on genetics and new advances. **Methods**: Review of literature, based on classics and recent articles using Google Scholar and NCBI. **Results**: The DA has a high genetic complexity, where many genes have so identified and other remains under study. Nanotechnology, cell therapy and biomarkers

Temas em Saúde
Volume 17, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

are recent techniques studied for treatment or cure of AD. **Conclusion**: The complete elucidation of the disease still requires much research and clinical heterogeneity slows satisfactory results. But the numerous surveys, albeit slowly are getting help in the overall understanding of the disease.

Keywords: Alzheimer's Disease; Genetics; Alzheimer's Disease Early Onset; Alzheimer's Disease Late Onset.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência atuando progressiva e irreversivelmente, além de ser considerada a doença neurodegenerativa que mais acomete idosos (BEKRIS et al., 2010).

O primeiro caso descrito ocorreu em 1901, quando o médico alemão Alouis Alzheimer observou que uma de suas pacientes apresentava um distúrbio cognitivo progressivo, cujas manifestações culminaram em óbito após um período de quatro anos. Suas observações, juntamente à avaliação *post mortem*, tornaram-se a primeira descrição clínica evidente de uma devastadora doença, que algum tempo depois passou a ser denominada Doença de Alzheimer (DA), em homenagem a seu célebre descobridor (ALZHEIMER, 1907; KRAEPELIN, 1910).

A DA é uma patologia neurodegenerativa, clinicamente definida por declínio lento e progressivo de funções cognitivas que geram demência e levam o indivíduo à morte em um período, que compreende em média oito anos. Os achados histopatológicos incluem emaranhados neurofibrilares intracelulares, constituídos por proteínas tau hiperfosforiladas (τ) e placas extracelulares, formadas por depósitos de beta amilóide

Temas em Saúde
Volume 17, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

(βA), frequentemente acompanhados de intenso dano microvascular e abundante inflamação nas regiões cerebrais afetadas (AVRAMPOULOS, 2009; BERTRAM et al., 2010).

Segundo a Alzheimer's Diseases International (ADI), as estimativas de 2009 apontaram que no ano de 2012, 36 milhões de pessoas seriam portadoras de demência havendo um aumento para 66 milhões em 2030 chegando a 115 milhões em 2050. O custo em escala global desencadeado pelo problema equivale a $ 604 bilhões, que compreende cerca de 1% do PIB global com tendência a aumentar equivalentemente ao aumento do número de indivíduos acometidos.

Os fatores correlacionados ao surgimento da doença são genéticos, epigenéticos e ambientais, caracterizando-a como um distúrbio complexo multifatorial. Sob critérios genéticos, a DA é classificada em Doença de Alzheimer de Início Precoce (DAIP), que geralmente tem início inferior aos 60 anos e apresenta herança mendeliana, e em Doença de Alzheimer de Início Tardio (DAIT), sem predomínio de agregação familiar e considerada a maior causa de demência em idosos. No entanto, casos que relatam o inverso já foram observados, só que são demasiadamente raros (ALAGIAKRISHNAN et al., 2012; BIHAQI, 2012; GATZ et al., 2006).

Inúmeros fatores de risco genéticos, que resultam no surgimento da DA já foram identificados. Mas, diversas pesquisas que elucidem de forma totalmente coesa ou que apontem novos candidatos responsáveis pelo desenvolvimento dessa patologia ainda estão em curso. Além disso, uma luta diária ocorre em todo mundo na busca de novas terapias, formas de diagnóstico precoce ou até mesmo uma cura. E a cada nova descoberta a esperança é multiplicada (HOLTZMAN et al., 2011; SCHU, 2012).

Temas em Saúde
Volume 17, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

METODOLOGIA

A reunião de dados foi realizada através de uma revisão sistemática da literatura, utilizando o Google acadêmico e o banco de dados National Center of Biotechnology Information (NCBI). A pesquisa possibilitou a aquisição de informações e conhecimentos que datam desde a descoberta da doença, até alguns dos avanços mais recentes correlacionadas a Doença de Alzheimer.

RESULTADOS

Durante a década de 1930 foram relatados vários casos de DA familiar, que apresentavam um padrão de herança autossômica dominante, com o acometimento de inúmeros indivíduos em cada geração. Como o aparecimento da doença ocorria quase sempre antes dos 65 anos, os médicos da época caracterizaram a DA como uma demência que surgia antes da fase de vida senil e, portanto distinta da demência senil. No entanto, na década de 80, estudos comprovaram que ambas constituíam a mesma forma de demência (LOWENBERG; WAGONNER, 1934; MCMENEMEY et al., 1939; SCHOTTKY, 1932, TERRY; DAVIES, 1980).

A DA é caracterizada como uma doença que apresenta elevada complexidade genética. A forma de Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP) está relacionada principalmente a mutações nos genes APP, PSENI, PSENII. Ao passo que a forma tardia, que acomete indivíduos após os 65 anos, está ligada a polimorfismos no gene APOE.

Temas em Saúde
Volume 17, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

Devido à heterogeneidade clínica e de *locus*, a identificação de novos genes é dificultada principalmente na DAIT. Além disso, estudos com pouca eficiência podem resultar em resultados falsos negativos (WILLIAMSON et al., 2009; ERTEKIN-TANER, 2010).

As duas principais ferramentas de estudos genéticos para identificação de novos genes envolvidos na doença de Alzheimer são as análises de ligação genética e os estudos de associação caso-controle. No primeiro método, são utilizados grupos familiares que apresentam casos hereditários e onde não foram visualizadas mutações, com o objetivo de detectar ***loci*** cromossômicos ligados à patologia. Neste caso, utilizam-se métodos que medem a segregação de marcadores genéticos específicos para um dado fenótipo estabelecido numa determinada família. Já nos estudos de associação, são utilizados um grupo de pacientes que apresentam a DA e um outro, de indivíduos saudáveis, com o objetivo de analisar a frequência de um determinado alelo (GUERREIRO et al., 2012; AMANHECER TEARE, 2005).

Genes candidatos

O processo apoptótico em células neuronais e gliais representa um aspecto significativo na patologia da DA. Estudos realizados na Itália, em pacientes que desenvolveram a forma tardia da doença, mostraram que o gene codificante da proteína p73, que participa como reguladora de genes ligados a apoptose, apresenta três polimorfismos de nucleotídeo simples (SNP G4C14). O gene está localizado no cromossomo 1, na região 36q3, e no caso desse estudo foi constatado o surgimento dos sintomas com cinco anos de antecedência nos indivíduos homozigóticos para o alelo AT

Temas em Saúde
Volume 17, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

do SNP G4C14, o que indica uma provável participação do gene na patologia (SCACCHI et al., 2009).

Um outro gene candidato, também localizado neste cromossomo, na região 36q1, é o ECE-1, que codifica a enzima conversora de endotelina envolvida na produção de βA e na regulação da endotelina. O alelo 338ª foi evidenciado como protetor na forma DAIT, segundo um estudo realizado com chineses. Recentemente um grande número de estudos, incluindo os de associação do genoma, mostraram que o *loci* CR1, região 1q32, membro dos receptores de ativação do sistema complemento, leva à suscetibilidade a forma de início tardio, juntamente a outros dez genes com localizações cromossômicas distintas (JIN et al., 2009; SCACCHI et al., 2008; NAJ et al., 2011).

Segundo alguns estudos, a produção aumentada de βA pode ser induzida pelo aumento nos níveis de colesterol. Com isso, a super-expressão de 3-Hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase (HMGCR), que regula a síntese de colesterol, pode ter ligação na patologia de Alzheimer. Foram também localizados e estudados polimorfismos existentes nesse gene, localizado no cromossomo 5. Os resultados obtidos evidenciaram um maior risco no desenvolvimento da doença, quando em conjunto com a presença de dois polimorfismos existentes no gene ABCA1, localizado no cromossomo 9, que conferiam uma diminuição na produção da proteína de membrana que transporta colesterol, codificada por este gene (RODRIGUEZ et al., 2009; RODRIGUEZ et al., 2010).

Além desses, outros genes envolvidos na síntese ou transporte de colesterol também estão sendo avaliados, o que mostra a importância da interação entre esses genes para apontar o possível risco para desenvolver a DA, ou como, provável alvo terapêutico (PAOLO; KIM, 2011).

Temas em Saúde
Volume 17, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

Estudos genéticos também relatam a presença de outros 19 genes candidatos localizados no cromossomo 9, cujas mutações apresentam provável associação com o desenvolvimento da DAIT. Dentre eles está o gene DAPK1, que codifica uma proteína cinase envolvida no processo apoptótico, a qual por sua vez, é degradada pela proteína codificada pelo gene UBQLN1. Este gene apresenta ligação com os genes PSEN1 e PSEN2, dois dos mais significativos genes relacionados à doença de Alzheimer encontrados até o momento (BERTRAM; TANZI, 2005; LI et al., 2006).

Por outro lado, mutações em dezenas de genes, que aparentam contribuir para o desenvolvimento da DA, foram localizados no cromossomo 10. Por exemplo, o gene IDE e suas variantes, localizado na região 10q24, tem sua funcionalidade expressa pela produção de uma enzima que promove a degradação da insulina, e como casos de hiperinsulinemia foram sugestivos para o aumento do desenvolvimento de DA em alguns estudos, este gene é um forte candidato. Mutações no fator de transcrição TFAM, por sua vez, juntamente com outras que atingem os genes CH25H e SORCS1, também parecem estar associadas ao desenvolvimento da DA em diversos estudos (BERTRAM et al., 2000; LUCHSINGER et al., 2004; VEPSALANEIN et al., 2007).

Outros trabalhos realizados com utilização de técnicas de imunohistoquímica e *microarray* têm demonstrado que o gene GAB2 apresenta expressão aumentada em indivíduos propensos ao desencadeamento da patologia. Este gene foi também identificado em neuritos distróficos, e foi comprovado que sua expressão desencadeia um aumento na fosforilação da proteína τ. O Gene SORL1, por sua vez, codifica o receptor LR11/SorLA e pode ter participação no processamento da proteína precursora amilóide (APP) (POTTIER et al., 2012; REIMAN et al., 2007; ROGAEVA et al., 2007).

Temas em Saúde
Volume 17, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

Produtos Gênicos Associados ao Desenvolvimento de Alzheimer

Com localização cromossômica em 21q21, o gene codificante da APP é um dos mais importantes genes relacionados ao desenvolvimento da DA. A proteína precursora amilóide é uma proteína integral constituinte de membranas e expressa em diversos tecidos. Produzida no retículo endoplasmático, sofre modificações no complexo de Golgi, e através da via secretora é conduzida para a superfície celular. Ao que tudo indica, apresenta funções relacionadas ao movimento e adesão celular e como reguladora sináptica. Apresenta-se predominantemente em três isoformas de *splicing*: APP751, APP770 e APP695, sendo a última a de maior ocorrência cerebral. As mutações ocorrentes no gene da APP estão geralmente associadas ao desenvolvimento da DAIP, caracterizada com um padrão de herança autossômico dominante (WETZEL-BOSSY et al., 2004; HOLTZMAN et al., 2011; LAPERLA et al., 2007; PRILLER et al., 2006).

Cerca de 30 mutações relacionadas a este gene já foram apontadas, sendo que o risco de desenvolvimento patológico está presente em 25 destas, desencadeando a forma precoce autossômica. Já a variante N601Y, considerada rara, foi observada em um caso recente de DAIP, evidenciado o envolvimento do gene também na forma menos comum da doença (CRUCHAGA et al., 2012).

Adicionalmente, indivíduos adultos que apresentam síndrome de Down estão mais susceptíveis ao risco de desenvolver a DAIP, ao que tudo indica pela presença e expressão em duplicata do gene APP, localizado no cromossomo 21, região 21q3, o que ocasiona o acúmulo excessivo de βA no cérebro (MONCASTER et al., 2010).

As presenilinas, por sua vez, participam do complexo γ-secretase e do processo de clivagem da APP. O gene PSEN1 acha-se localizado no cromossomo 14, na região

Temas em Saúde
Volume 17, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

14q24, enquanto, o gene PSEN2 tem localização no cromossomo 1. Estes dois genes apresentam homologia de sequência de aproximadamente 80% e estudos mostraram que mutações no PSEN1 promovem redução na produção de APP, em contraposição ao PSEN2, que quando mutado, provoca o aumento da produção do peptídeo βA (BEKRIS et al., 2010; VEPSALANEIN et al., 2007).

Por outro lado, a apoliproteína E (APOE) é uma glicoproteína constituída por 299 aminoácidos. Sua síntese ocorre principalmente no fígado, no cérebro por neurônios e astrócitos e no sistema imune é produzida por macrofágos e monócitos. Apresenta como funções a manutenção estrutural e regulação do metabolismo de algumas glicoproteínas das quais participa da constituição, além de contribuir em processos absortivos e de redistribuição de colesterol no organismo. É codificada por um gene situado no cromossomo 19 (região 19q13). Até o momento, foram identificados três alelos ε2, ε3 e ε4, dos quais, o alelo ε4, quando presente num indivíduo, constitui-se num dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento da DA. Por outro lado, portadores do alelo ε2 parecem apresentar um risco relativamente baixo de desenvolverem a doença (VERGHESE et al., 2011; KIM et al., 2009).

A proteína associada ao microtúbulo tau, é codificada pelo gene MAPT localizado no cromossomo 17. Devido a *splicing* alternativo do RNAm, seis isoformas podem ser resultantes. Como função fisiológica, é responsável por promover a estabilização de microtúbulos neuronais, ligando-se lateralmente à superfície. De forma anormal, encontra-se hiperfosforilada gerando os emaranhados intracelurares presentes em distúrbios neurodegenerativos (WEIGARTEN et al., 1975 ; HIMLER, 1989; JEGANATHAN et al., 2012; YOSHIDA; GOEDERT, 2011).

Temas em Saúde
Volume 17, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

Avanços recentes

Os recentes avanços na utilização da nanotecnologia têm sido propostos como uma ferramenta de impacto significativo na neurologia. Essas nanomêricas partículas que podem ser lipídicas, poliméricas, inorgânicas e de outros constituintes, são testadas para entrega controlada de drogas em diferentes condições. Nanopartículas que apresentam elevada especificidade para células endoteliais localizadas em capilares cerebrais podem contribuir tanto no diagnóstico precoce, quanto no tratamento da DA. As partículas que apresentam essa capacidade de ultrapassar a barreira hemato encefálica podem ser modificadas para liberar de forma controlada fármacos, terapeuticamente (BRAMBILLA et al., 2011; SILVA, 2010).

As nanopartículas podem ser liberadas no organismo, a partir de vias de administração distintas, no entanto, a administração oral indica o provável aumento da biodisponibilidade de farmácos utilizados na DA, maximizando os resultados positivos (BRAMBILLA et al., 2011).

Dentre os compostos estudados, nanopartículas de ferro magnético, já tiveram sua utilização aprovada, como contraste em ressonância magnética, no EUA, devido sua grande área de contato, baixa toxicidade e potencial magnético. De forma semelhante, moléculas de ferro monocristalino associadas a manitol, mostraram-se capaz de reconhecer placas de APP, em um estudo utilizando ratos trangênicos. Inibidores da acetilcolinesterase, tioflavina T e nanopartículas de ouro também obtiveram notória força, em estudos que visam o desenvolvimento de tratamentos eficazes e rápidos no diagnóstico em DA (DE VRIES et al., 2005; SKAAT, 2009 ;WADGHIRI, 2009 BRAMBILLA et al.,2011).

Temas em Saúde
Volume 17, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

Por outro lado, pesquisadores tentam desenvolver a terapia celular mediada pela utilização de células-tronco que devido a seu alto potencial terapêutico, podem reverter os prejuízos cerebrais desencadeados pela doença. A estimulação de células pluripotentes já existentes no tecido nervoso, através de fatores de crescimento, propiciando à migração dessas para locais-alvo afetados, ou mesmo, a inoculação de células-tronco exógenas obtidas por culturas, são as principais formas de estudos atuais para a implantação dessa técnica. Para isso, é necessário um total entendimento da participação e contribuição da neurogênese, em indivíduos adultos, e do papel das células estaminais neuronais, promovendo assim, novas expectativas de bons resultados na busca de tratamentos eficientes contra a DA (TAUPIN, 2009; TAUPIN, 2006; TAUPIN, 2012).

Outras tentativas incluem a obtenção de diagnóstico precoce, por meio de marcadores biológicos que apresentem grande sensibilidade e especificidade, para conseguir se detectarem alterações características da doença, nos períodos iniciais da patogênese. Inúmeras moléculas biomarcadoras estão sendo desenvolvidas e testadas, para assim, efetivarem a rapidez e promoverem a melhoria de vida dos pacientes (RINGMAN et al., 2012; HUMPEL, 2011).

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os dados que foram revisados neste artigo apontam à alta complexidade da Doença de Alzheimer, principalmente em relação à genética da doença, devido ao grande número de genes diretamente envolvidos, e de muitos outros que apresentam provável participação e se constituem de alvos de muitas pesquisas. Além disso, a ligação desses

Temas em Saúde
Volume 17, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

genes geralmente é distinta entre as formas de Doença de Alzheimer de Início precoce e Doença de Alzheimer de Início tardio.

Por outro lado, o conhecimento genético que gira em torno dessa patologia, pode indicar o risco do surgimento da doença, mediante perfil genético e a partir de monitoramento permitir uma descoberta precoce, até mesmo na fase assintomática, minimizando e/ou retardando os sintomas.

Apesar da tecnologia complexa, a utilização da nanotecnologia, terapia celular e os biomarcadores têm aumentado à esperança na busca de melhores tratamentos e na descoberta da doença, na fase inicial. No entanto, pesquisadores ainda terão que trabalhar em formas viáveis e seguras para implantação dessas técnicas.

Diante disso a Doença de Alzheimer, mesmo centrada em inúmeras pesquisas, ainda é vista como um paradoxo, e seu entendimento total encontra-se disperso em pequenas peças que se comportam como um quebra-cabeça complicado. Mas, apesar das dificuldades a luta continua diariamente ao redor do mundo e espera-se que pesquisadores e pacientes alcancem vitória em breve.

REFERÊNCIAS

ALAGIAKRISHNAN K, GILL SS, FAGARASANU A. Genetics of epigenetics Alzheimer's disease. **Postgraduate Medical Journal,** v. 88, n. 1043, p. 522-529, 2012.

ALZHEIMER, A. Ueber eine eigenartige Erkrankung der Himrinde. **Allgemeine Zeitschrift fur Psychiatrie and Psichisch-gerichtliche Medizin,** v. 64, p. 646-648, 1907.

Temas em Saúde
Volume 17, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

Alzheimer's Diseases International (ADI). World Alzheimer Report. London: Alzheimer disease international, 2009. Disponível em: < http://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2012.pdf >. Acesso em: 18 de nov., 2012.

AMANHECER TEARE, M.; BARRET, J. H. Genetic linkage studies. **The lancet ,** v. 366, n. 9490, p. 17-23, 2005.

AVRAMOPOULOS, D. Genetics of Alzheimer's disease: recent advances. **Genome Medicine,** v. 1, n.3, p. 341-347, 2009.

BEKRIS, L. D.; YU-EN, C.; ALVES, T. D.; TSUANG, D. W. Genetics of Alzheimer Disease. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology,** v. 23, n. 4, p. 213-227, 2010.

BERTRAM, L.; LILL, M. C.; TANZI, R. E. The genetic of Alzheimer's disease: Back to the future. **Neuron,** v.68, n.2, p. 270-281, 2010.

BERTRAM, L.; TANZI, R. E. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. **Journal of Clinical Investigation,** v. 115, n. 6, p. 1449-1457, 2005.

BERTRAM, L; BLACKER, D; MULLIN, K; KEENEY, D; JONES, J; BASU, S; YHU, S; MCLNNIS, R. G; GO, R. C; VELRELLIS, K; SELKOE, D. J; SAUNDERS, A. J; TANZI, R. E. Evidence for genetic linkage of Alzheimer's disease to chromosome 10q. **Science,** v. 290, p. 2302-2303, 2000.

BIHAQI, S.W., SCHUMACHER, A.; MALONEY. B.; LAHIRI, D.K.; ZAWIA, N.H. Do epigenetic pathways initiate late onset Alzheimer disease (LOAD): towards a new paradigm. **Current Alzheimer Research,** v. 9, p 574-578, 2012.

BRAMBILLA, D.; DROUMAGUET, B. L.; NICOLAS, J.; HASHEMI, S. H.; WU, L.; MOGHIMI, M.; COUVREUR, P.; ANDRIEUX, K. Nanotechnologies for Alzheimer's disease: diagnosis, therapy, and safety issues. **Nanomedicine,** v. 7, p. 521-540, 2011.

CRUCHAGA, C. M; CHAKRAVERTY, S; MAYO, K; VALLANIA, F. L. M; MITTRA, R. D; FABER, K; WILLIAMSON, J; BIRD, T; DIAZ-ARRASTINA, R;

Temas em Saúde
Volume 17, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

FOROUND, T. M; BOEVE, B. F; GRAFF-RADFORD, N. R; JEAN, P. S; LAWSON, M; EHM, M. G; MAYEUX, R; GOATE MAIL, A. M. Rare Variants in *APP* , *PSEN1* and *PSEN2* Increase Risk for AD in Late-Onset Alzheimer's Disease Families. **Plos one,** v. 7; n. 5, p. 12-26, 2012.

DE VRIES, I. J; LESTERHUIS, W. J; BARENTSZ, J. O; VERDIJK, P. VAN KRIEKEN, J. H; BOERMAN, O. C; OYEN, W. J. G; BONENKAMP, J. J; BOEZEMAN, J. B; ADEMA, G. J; BULTE, J. W. M; SCHEENEN, T. W. J; CORNELIS PUNT, J. A. HEERSCHAP, A; FIGDOR, C. G. Boerman OC, et al. Magnetic resonance tracking of dendritic cells inmelanoma patients for monitoring of cellular therapy. **Nature biotechnology,** v. 23, p. 1407-1413, 2005.

ERTEKIN-TANER, N. Genetic of Alzheimer disease in the pre-and post-GWAS era. **Alzheimer's Research & Therapy,** v. 2, n. 1, p. 1-12, 2010.

GATZ, M.; REINOLDS, C.A.; FRATIGLIONI, L.; JOHANSSON, B.; MORTIMER, J.A.; BERG, S.; FISKE, A.; PEDERSEN, N. L. Role of and genes environments for explaining Alzheimer disease. **Archives of General Psychiatry,** v. 63, p. 168-174, 2006.

GOEDERT, M. A century of Alzheimer's disease. **Science,** v. 314, n. 5800, p. 777-781, 2006.

GUERREIRO, R. J.; GUSTAFSON, D. R.; HARDY, J. The genetic architecture of Alzheimer's disease: beyond APP, PSENs and APOE. **Neurobiology of aging,** v. 33, n. 3, p. 437-456, 2012.

HIMMLER, A; DRECHSEL, D; KIRSCHNER, M. W; MARTIN JR, D. W. Tau consists of a set of proteins with repeated C-terminal microtubule-binding domains and variable N-terminal domains. **Molecular and cellular,** v. 9, n. 4, p. 1381-1388, 1989.

HOLTZMAN, D. M.; MORRIS, J.C.; GOATE, A. M.; Alzheimer's disease: the challenge of the second century. **Science Translational Medicine**, v. 3, n.77, p. 71-77, 2011.

Temas em Saúde
Volume 17, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

HUMPEL, C. Identifying and validating biomakers for Alzheimer's disease. **Trend in Biotechnology,** v. 29, p. 26-32, 2010.

JACK, C.; KNOPMAN, D. S.; JAGUST, W. J.; AISEN, P.; WEINER, M. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. **The Lancet of Neurology,** v. 9, p. 119-128, 2010.

JEGANATHAN, S; CHINNATHAMBI, S; MANDELKOW, E. M; MANDELKOW, E. Conformations of Microtubule-Associated Protein Tau Mapped by Fluorescence Resonance Energy Transfer. **Methods in Molecular Biology,** v. 849, p. 85-99, 2012.

JIN, Z; LUXIANG, C; HUADONG, Z; YANJJANG, W; ZHIGIANG, X; HONGYUAN, C; LIHUA, H; XU, Y. Endothelin-converting enzyme-1 promoter polymorphisms and susceptibility to sporadic late-onset Alzheimer's disease in a Chinese population. **Diseases markers,** v. 27, n. 5, p. 211-215, 2009.

KIM, J.; BASAK, J. M.; HOLTZMAN, D. M.; The role of Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease. **Neuron,** v. 63, n. 3, p. 287-303, 2009.

KLUGMAN, A.; NAUGHTON, D. P.; SHAH, I.; PETROSZI, A.; TABET, N. Antioxydant enzymatic activities in Alzheimer's disease: the relationship to acetylcolinesterase inhibitors. **Journal of Alzheimer's Disease,** v. 30, n. 3, p. 467-474, 2012.

KRAPELIN, E.; **Psychiatrie: Ein Lehrbuch fur Studierende und Artze,** 1910.

LAPERLA, F. M.; GREEN, K. N.; ODDO, S. Intracellular amyloid-β in Alzheimer's disease. **Nature reviews Neuroscience**, v. 8, p. 499-509, 2007.

LI, Y.; GRUPE, A.; ROWLAND, C.; NOWOTNY, P.; KAUWE, J. S.; SMEMO, S.; HINRICHS, A.; TACEY, K.; TOOMBS, T. A.; KWOK, S.; CATANESE, J.; WHITE, T.J.; MAXWELL, T.J.; HOLLINGWORTH, P.; ABRAHAM, R.; RUBINSZTEIN, D. C.; BRAYNE, C.; WAVRANT-DE-VRIÈZE, F.; HARDY, J.; O'DONOVAN, M.; LOVESTONE, S.; MORRIS, J. C.; THAL, L. J.; OWEN, M.; WILLIAMS, J.; GOATE,A. DAPK1 variants are associated with Alzheimer's disease and allele-specific expression. **Human Molecular Genetics,** v. 15, n. 17, p. 2560-2568, 2006.

Temas em Saúde
Volume 17, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

LOWENBERG, K.; WAGONNER, R. W. Familial organic psychosis (Alzheimer's type). **Archives of Neurology and Psychiatry**, v. 31, p. 737-754, 1934.

MECMENEMEY, W. H.; WORSTER-DROUGHT, C.; WILLIANS, H. G. Familial presenile dementia: report of a case with clinical end pathological features of Alzheimer's disease. **The Journal of Neurology and Psychiatry**, v. 2, p. 293-302.

MONCASTER, J. A; PINEDA, R; MOIR, R. D; LU, S; BURTON, M. A; GHOSH, J. G; ERICSSON, M; SOSCIA, S; MOCOFANESCU, A; FOLKERTH, R. D; ROBB, R. M; KUSZAK, J. R; CLARK, J. I; TANZY, R. E; HUNTER, D. G; GOLDSTEIN, L. E. Alzheimer's Disease Amyloid-b Links Lens and Brain Pathology in Down Syndrome. **Plos one,** v. 5, n. 5, p. 1-13, 2010.

NAJ, A.C., JUN, G., BEECHAM, G.W., WANG, L.S., VARDARAJAN, B.N., BUROS, J. et al., Common variants in MS4A4/MS4A6E, CD2uAP, CD33, and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease. **Nature Genetics** v.43, n. 5, p.456-441, 2011

PAOLO, G. D; KIM, T. W.Linking Lipids to Alzheimer's Disease: Cholesterol and Beyond. **Nature reviews neuroscience,** v. 12, p. 284-296, 2011.

POTTIER, C.; HANNEQUIN, D.; COUTANT, S.; ROVELET-LECRUX, A.; WALLON, D.; ROUSSEAU, S.; LEGALLIC, S.; PAQUET, C.; BOMBOIS, S.; PARIENTE, J.; THOMAS-ANTERION, C.; MICHON, A.; CROISILE.; ETCHARRY-BOUYX, F.; BERR, C.; DARTIGUES, J. F.; AMOUYEL, P.; CAMPION, D. High frequency of potentially pathogenic SORL1 mutations in autossomal dominant early-onset Alzheimer disease. **Molecular Psychiatry,** v. 17, p. 875-879, 2012.

PRILLER, C.; BAUER, T.; MITTEREGGER, G.; KREBER, B.; KRETZCHMAR, H. A.; HERMS, J. Sinapsion formation and functions is modulated by the amiloyd precursor protein. **The Journal of Neuroscience,** v. 26, n. 27, p. 7212-7221, 2006.

REIMAN, E. M.; WEBSTER, J. A.; MYERS, A. J.; HARDY, J.; DUNCKLEY, T.; ZISMANN, V. L.; JOSHIPURA, K. D.; PEARSON, J. V.; HU-LINCE, D.; HUENTELMAN, M. J.; CRAIG, D. W.; COON, K. D.; LIANG, W. S.; HERBERT, R.

Temas em Saúde
Volume 17, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

H.; BEACH, T.; ROHRER, K. C.; ZHAO, A. S.; LEUNG, D.; BRYDEN, L.; MARLOWE, L.; KALEEM, M.; MASTROENI, D.; GROVER, A.; HEWARD, C. B.; RAVID, R.; ROGERS, J.; HUTTON, M. L.; MELQUIST, S.; PETERSEN, R. C.; ALEXANDER, G. E.; CASELLI, R. J.; KUKULL, W.; PAPASSOTIROPOULOS, A.; STEPHAN, D. A. GAB2 alleles modify Alzheimer's risk in APOE epsilon4 carries. **Neuron,** v. 54, n. 5, p.713-720, 2007.

RINGMAN, J. M.; COPPOLA, G.; ELASHOFF, D.; RODRIGUEZ-AGUDELO, Y.; MEDINA, L. D.; GYLYS, K.; CUMMINGS, J. L.; COLE, G. M. Cerebrospinal fluid biomarkers and proximity to diagnosis in preclinical familial Alzheimer's disease. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders,** v. 33, n. 1, p. 1-5, 2012.

RODRIGUEZ-RODRIGUEZ, E; VAZQUES-HIGUERA, J. L; SANCHEZ-JUAN, P; MATEO, I; POSUETA, A; MARTINEZ-GARCIA, A; FRANK, A; VALDIVIESO, F; BERCIANO, J; BULLIDO, M. J; COMBARROS, O. Epistasis between intracellular cholesterol trafficking-related genes (NPC1 and ABCA1) and Alzheimer's disease risk. **Journal of Alzheimer's Diseases,** v. 21, n. 2, p. 619-625, 2010.

RODRIGUEZ-RODRIGUEZ, E; MATEO, I; INFANTE, J; LIORCA, J; GARCÍA-GOROSTIAGA, I; VÁZQUEZ-HIGUERA, J. L; SÁNCHEZ-JUAN, P; BERCIANO, J; COMBARROS, O. Interaction between HMGCR and ABCA1 cholesterol-related genes modulates Alzheimer's disease risk. **Brain Research,** v. 1280, p. 166-171.

ROGAEVA, E.; MENG, Y.; LEE, J. H.; GU, Y.; KAWARAI, T.; ZOU, F.; KATAYMA, T.; BALDWIN, C. T.; CHENG, R.; HASEGAWA, H.; CHEN, F.; SHIBATA, N.; LUNETTA, K. L.; PARDOSSI-PIQUARD, R.; BOHM, C.; WATUTANAI, Y.; CUPPLES, A. L.; CUENCO, K. T.; GREEN, R. C.; PINESSI, L.; RAINERO, I.; SORBI, S.; BRUNI, A.; DUARA, R.; FRIEDLAND, R. P.; INZELBERG, R.; HAMPE, W.; BUJO, H.; SONG, Y.; ANDERSEN, O. M.; WILLNOW, T. E.; GRAFF-RADFORD, N.; PETERSEN, R. C.; DICKSON, D.; DER, S. D.; FRASER, P. E.; SCHIMITT-ULMS, G.; YOUNKIN, S.; MAYEUX, R.; FARRER, L. A.; GEORGE-HYSLOP, P. S. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. **Nature Genetics,** v. 39, p. 168-177, 2007.

Temas em Saúde
Volume 17, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

SCACCHI, R; GAMBINA, G; BROGGIO, E; RUGGERI, M; CORBO, R. M. C-338A polymorphism of the endothelin-converting enzyme (ECE-1) gene and the susceptibility to sporadic late-onset Alzheimer's disease and coronary artery disease. **Diseases markers**, v. 24, n. 3, p. 175-179, 2008.

SCACCHI, R; GAMBINA, G; MORETTO, G; CORBO, R. M. Association study between P53 and P73 gene polymorphisms and the sporadic late-onset form of Alzheimer's disease. **Journal *of* Neural Transmission,** v. 116, n. 9, p.1179-1184, 2009.

SCHOTTKY, J. Ueber praesenile Verbloedrugen. **The Journal of Neurology and Psychiatry,** v. 140, p. 333-397, 1942.

SCHU, M. C.; SHERVA, R.; FARRER, L. A.; GREEN, R. C. The genetics of Alzheimer's Disease. **Biological Psychiatry,** v. 28, p. 15-29, 2012.

SILVA, G. A. Nanotechnologies applications and approaches for neuroregeneration and drug delivery to the central of nervous system. **Annals of the New York Academy of Sciences,** v. 1199, p. 221-230, 2010.

SKAAT, H; MARGEL, S. Synthesis of fluorescent-maghemite nanoparticles as multimodal imaging agents for amyloid-β fibrils detection and removal bya magnetic field. **Biochemical and Biophysical Research Communications ,** v. 386, p. 645-649, 2009.

SPERLING, R. A.; AISEN, P. S.; BECKETT, L. A.; BENNETT, D. A.; CRAFT, S.; FAGAN. Towards defining the preclinical stages os Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's Dementia,** v. 7, p. 280-292, 2011.

TAUPIN, P. Adult Neurogenesis in Alzheimer's Disease and Therapies. **Stem Cell Biology and Regenerative Medicine,** p. 383-393, 2012.

TAUPIN, P. Adult Neurogenesis, Neural Stem Cells and Alzheimer's Disease:Developments, Limitations, Problems and Promises. **Current Alzheimer Research**, v. 6, p. 461-470, 2009.

Temas em Saúde
Volume 17, Número 1
ISSN 2447-2131
João Pessoa, 2017

Artigo

TAUPIN, P. Adult neuronal stem cells, neurogenic niches and cellular therapy. **Stem Cell Reviews,** v. 2, n. 3, p. 213-219,2006.

TERRY, R. W.; DAVIES, P. Dementia of the Alzheimer type. **Annual Review of Neuroscience,** v. 3, p. 77-95, 1980.

VEPSALAINEN, S.; PARKINSON, M.; HELISALMI, S.; MANNERMAA, A.; SOININEN, H.; TANZI, R. E.; BERTRAM, L.; HILTUNEN, M. Insuling-degrading enzyme is genetically associated with Alzheimer's disease in the Finnish population. **Journal of Medical Genetics,** v. 49, n. 9, p. 606-608, 2007.

VERGHESE, P. B.; CASTELLANO, J. M.; HOLTZMAN, D. M. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. **The Lancelet Neurology,** v. 10, n. 3, p. 241-252, 2011.

WADGHIRI, Y. Z; SIGURDSSON, E. M; SADOWSKY, M; ELLIOT, J. I; LI, Y; SCHOLTZOVA, H; TANG, C. Y; AQUINALDO, G; PAPPOLA, M; DUFF, K; WISNIEWSKI, T; TURNBULL, D. H. Detection of Alzheimer's amyloid in transgenic mice using magnetic resonance microimaging. **Magnetic Resonance in Medicine,** v. 50, p. 293-302, 2003.

WEINGARTEN, M. D; LOCKWOOD, A. H; HWO, S. Y; KIRSCHNER, M. W. A protein factor essential for microtubule assembly. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America** , v. 72, N. 5, P. 1858-1862, 1975.

WETZEL-BOSSY, E.; SCHARZENBACHER, R.; LIPTON, S. A. Molecular pathways to neurodegeneration. **Nature Medicine,** v. 10, n. 1, p. 2-9, 2004.

WILLIAMSON, M. S.; GOLDMAN, J.; MARDER, K. S. Genetic aspects of Alzheimer disease. **Neurologist,** v. 15, n. 2, p. 80-86, 2009.

YOSHIDA, H; GOEDERT, M. Phosphorylation of microtubule-associated protein tau by AMPK-related kinases. **Journal of Neurochemistry,** v. 120, N. 1, P. 165-176.