

DOENÇA DE ALZHEIMER: GENÉTICA E NOVOS AVANÇOS

Andréia de Oliveira Militão¹, Angela Maria Sales Barros²

1- Biomédica, Especialista em Hematologia Clínica, Mestranda em Saúde Pública e docente do curso Técnico em Análises Clínicas da Escola de Ciências da Saúde de Patos.

2- Biomédica, Mestre em Biofísica, Professora aposentada do Departamento de Genética da UFPE e docente do Curso de Bacharelado em Biomedicina das Faculdades Integradas de Patos, FIP, Patos-PB, Brasil.

andrey.a.oliveira@hotmail.com

Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa, definida clinicamente por declínio lento e progressivo de funções cognitivas. Promove demência e o óbito advém, em média, no período 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 à 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, com muitos genes já identificados e outros que continuam em estudo. A nanotecnologia, terapia celular e uso de biomarcadores são técnicas recentes estudadas como formas de tratamentos e/ou cura da DA. Conclusão: A elucidação completa da doença ainda requer muitos estudos e a heterogeneidade clínica retarda resultados satisfatórios. Mas, as inúmeras pesquisas estão contribuindo, ainda que lentamente, para um maior entendimento da doença.

Palavras-chaves: Doença de Alzheimer, Genética, Doença de Alzheimer de Início Precoce, Doença de Alzheimer de Início Tardio.

Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência que age de forma progressiva e irreversível, 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 Alois 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 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 de oito anos. Os achados histopatológicos *post mortem* incluem emaranhados neurofibrilares intracelulares, constituídos por proteínas *tau* hiperfosforiladas (τ) e placas extracelulares, formadas por depósitos de beta amiloide (β A), frequentemente acompanhados de intenso dano microvascular e abundante inflamação nas regiões cerebrais afetadas (AVRAMPOULOS, 2009; BERTRAM; LILL; TANZI, 2010).

Segundo a Alzheimer's Diseases International (ADI), as estimativas de 2009 já apontavam que no ano de 2012, 36 milhões de pessoas seriam portadoras da demência com um aumento para 66 milhões em 2030 chegando a 115 milhões de afetados em 2050. O custo em escala global desencadeado pelo problema equivale a \$ 604 bilhões, que compreende cerca de 1% do PIB global tendenciados a aumentar equivalentemente ao aumento do número de indivíduos acometidos⁶. Nos Estados Unidos, durante os anos de 2000 a 2015, o aumento de óbitos em decorrência da DA ultrapassou os 120%, firmando a doença como uma das causas mais comuns de morte, o que comprova seu impacto principalmente com o aumento da expectativa de vida da população e a diminuição no número total de outras causas de mortes, segundo o National Vital Health Statistics (NVHS).

Os fatores correlacionados ao surgimento da doença podem ser genéticos, epigenéticos e ambientais, o que a caracteriza 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 de idade 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; GILL; FAGARASANU, 2012; BIHAQI et al., 2012; GATZ et al., 2006; SCHU et al., 2012).

Inúmeros fatores de risco genético, que resultam no surgimento da DA já foram identificados. Entretanto, diversos estudos que elucidem de forma totalmente coesa ou que apontem novos genes 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; MORRIS; GOATE, 2011).

Nesse contexto, esse trabalho se justifica pela necessidade de revisar dados atuais e clássicos agrupando-os em um só trabalho, de forma a contribuir com pesquisas futuras, disseminar o interesse de estudo e na contribuição para um maior entendimento dessa patologia. Nosso objetivo foi reunir informações relevantes sobre a DA, com ênfase à genética e aos novos avanços, através de uma revisão bibliográfica.

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 e Discussão

Durante a década de 1930 foram relatados vários casos de DA familiar, que apresentavam um padrão de herança autossômico 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 1980, estudos comprovaram que ambas constituíam a mesma forma de demência (LOWENBERG; WAGONNER, 1934; MCMENEMEY; WORSTER-DROUGHT; WILLIAMS, 1939; 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, PSENI, ao passo que, a forma tardia que acomete indivíduos após os 65 anos, está ligada a polimorfismos no gene APOE. 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 (ERTEKIN-TANER, 2010; WILLIAMSON; GOLDMAN; MARDER, 2009).

As duas principais ferramentas de estudos genéticos para determinar a participação de novos genes envolvidos na doença de Alzheimer são a análise de ligação e os estudos de

associação caso-controle. No primeiro método, são utilizados grupos familiares que apresentam casos hereditários, nos quais não foram visualizadas mutações. O objetivo é detectar *loci* cromossômicos ligados à patologia, utilizando métodos que medem a segregação de marcadores de um fenótipo específico numa determinada família. Já nos estudos de associação, é utilizado um grupo de indivíduos que apresentam a DA e outro constituído por indivíduos saudáveis, quando então são analisadas as frequências de um determinado alelo (DAWN TEARE; BARRET, 2005; GUERREIRO; GUSTAFSON; HARDY, 2012).

Genes candidatos

O processo apoptótico em células neuronais e gliais representa um aspecto significativo na patologia da DA. Como exemplo, num estudo realizado na Itália com pacientes que desenvolveram a forma tardia da doença, foram identificados três polimorfismos de nucleotídeos simples no gene codificante da enzima p73 (enzima participante do processo de regulação gênica da apoptose). Dos pacientes estudados, àqueles homozigóticos para o alelo AT (do SNP G4C14), apesar de terem a chamada forma tardia da doença, desenvolveram os sintomas cinco anos mais cedo, o que indica uma provável participação do gene na patologia (SCACCHI et al., 2009).

Um outro gene candidato é o ECE-1, que codifica a enzima conversora de endotelina envolvida na produção de β A 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, mostrou que o *loci* CR1, localizado no cromossomo1, membro dos receptores de ativação do sistema complemento, juntamente com outros dez genes com localizações cromossômicas distintas leva a uma maior suscetibilidade à forma de início tardio (ADAM et al., 2011; JIN et al., 2009; SCACCHI et al., 2008).

Por outro lado, a produção aumentada de β A pode ser induzida pelo aumento nos níveis de colesterol o que sugere que a superexpressão da 3-Hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase (HMGCR), que regula a síntese de colesterol, pode estar relacionada à patologia de Alzheimer. Alguns polimorfismos do gene responsável por essa enzima (localizado no cromossomo 5) foram identificados e os resultados obtidos evidenciam um maior risco no desenvolvimento da doença quando associados à presença de dois polimorfismos existentes no gene ABCA1 (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).

Estudos genéticos relatam um total de 19 genes prováveis localizados no cromossomo 9, cujas mutações apresentam uma possível associação com o desenvolvimento da DAIT. Dentre eles está o gene DAPK1, que codifica uma proteína cinase associada ao processo apoptótico, que por sua vez, é degradada pela proteína codificada pelo gene UBQLN1. Este gene apresenta ligação com os genes PSEN1 e PSEN2, dois dos genes mais significativos 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 variantes têm sua funcionalidade expressa pela produção de uma enzima que promove a degradação da insulina, e como casos de hiperinsulinemia foram sugestivos para o aumento de suscetibilidade a DA em alguns estudos, este gene é um forte candidato. Outras mutações, como àquelas no fator de transcrição TFAM, em conjunto 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).

Os estudos realizados através da utilização de técnicas de imunohistoquímica e *microarray* demonstraram que o gene GAB2 apresentava expressão aumentada em indivíduos propensos ao desencadeamento da patologia. Este gene foi identificado também em neuritos distróficos, e foi comprovada 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 de APP (POTTIER et al., 2012; REIMAN et al., 2007; ROGAEVA et al., 2007).

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 por um padrão autossômico dominante (HOLTZMAN et al., 2011; LAPERLA et al., 2007; PRILLER et al., 2006; WETZEL-BOSSY et al., 2004).

Cerca de 30 mutações relacionadas a este gene já foram apontadas, e o risco de desenvolvimento patológico está identificado em 25 destas associadas à forma precoce autossômica. Também a variante N601Y, considerada rara, foi observada em um caso recente de DAIP (CRUCHAGA et al., 2012).

Outra associação entre a proteína APP e a Doença de Alzheimer é encontrada em indivíduos com síndrome de Down. A síndrome ocorre pela presença de uma cópia adicional do cromossomo 21 e é a causa genética mais frequente de perda cognitiva. Adultos que apresentam esta síndrome estão mais susceptíveis ao risco de desenvolver a DAIP, ao que tudo indica pela presença e expressão em triplicata do gene APP, localizado neste cromossomo, o que ocasiona o acúmulo excessivo de β A no cérebro (MONCASTER et al., 2010).

Por sua vez, proteínas como as presenilinas participam do complexo γ -secretase e do processo de clivagem da APP. O gene PSEN1 acha-se localizado no cromossomo 14, 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 produzida na produção de APP, em contraposição ao PSEN2, que quando mutado provoca o aumento da produção do peptídeo β A (BEKRIS et al., 2010; VEPSALANEIN et al., 2007).

Outra proteína relacionada é a apolipoproteína E (APOE), uma glicoproteína constituída por 299 aminoácidos. Sua síntese é principalmente hepática, cerebral por neurônios e astrócitos e no sistema imune por macrófagos 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 absorptivos e de redistribuição de colesterol no organismo. É codificada por um gene situado no cromossomo 19. Até o momento foram identificados três alelos ϵ 2, ϵ 3 e ϵ 4, dos quais o alelo ϵ 4, quando presente constitui-se num dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento da DA. Por

outro lado, portadores do alelo $\epsilon 2$ parecem apresentar um risco relativamente baixo de desenvolverem a doença (KIM; BASAK; HOLTZMAN, 2009; VERGHESE et al., 2011).

Por fim, mutações que levam à produção de proteínas tau hiperfosforiladas provocam os emaranhados intracelulares presentes em distúrbios neurodegenerativos, também achados na DA. 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 a superfície (HIMLER et al., 1989; JEGANATHAN et al., 2012; YOSHIDA; GOEDERT, 2011; WEIGARTEN et al., 1975).

Avanços recentes

Os recentes avanços na terapêutica e nas técnicas de diagnóstico se valem da utilização da nanotecnologia e têm sido propostos como uma ferramenta de impacto significativo na neurologia. As nanométricas 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 hematoencefálica podem ser modificadas para liberar fármacos de forma controlada, 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 um provável aumento da biodisponibilidade de fármacos utilizados na DA, maximizando os resultados positivos (BRAMBILLA et al., 2011).

Dentre os compostos estudados, as nanopartículas de ferro magnético já tiveram sua utilização aprovada nos Estados Unidos como contrastes em ressonância magnética, devido sua grande área de contato, baixa toxicidade e potencial magnético. De forma semelhante, moléculas de ferro monocristalino associadas a manitol, mostraram-se capazes de reconhecer placas de APP, em um estudo utilizando ratos transgênicos. Inibidores da acetilcolinesterase, tioflavina T e nanopartículas de ouro, também obtiveram notória força em estudos que visam o desenvolvimento de tratamentos eficazes e rápidos e no diagnóstico da DA DA (BRAMBILLA et al., 2011; DE VRIES et al., 2005; SKAAT; MARHEL, 2009 ;WADGHIRI, 2003).

Por outro lado, pesquisadores também investem no desenvolvimento de terapia celular mediada por utilização de células tronco, devido a seu alto potencial terapêutico, de forma a reverter os prejuízos cerebrais desencadeados pela doença. O processo compreende duas técnicas principais: a estimulação de células pluripotentes, já existentes no tecido nervoso, através de fatores de crescimento, o que propicia a migração dessas para locais-alvo afetados e, a inoculação de células-tronco exógenas obtidas em culturas. 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, 2006; TAUPIN, 2009; TAUPIN, 2012).

Outras tentativas incluem a obtenção de diagnóstico precoce, por meio de marcadores biológicos que apresentem grande sensibilidade e especificidade em conseguir detectar 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 (HUMPEL, 2011; RINGMAN et al., 2012).

Conclusão

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

Referências

ADAM, C. N; GYUNGAH, JUN; GERARD, D. S. 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.

ALAGIAKRISHNAN, K.; GILL, S.S.; 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 Hirnrinde. **Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie and Psychisch-gerichtliche Medizin**, v. 64, p. 646-648, 1907.

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.

DAWN 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. et al. Evidence for genetic linkage of Alzheimer's disease to chromosome 10q. **Science**, v. 290, p. 2302-2303, 2000.

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.

BIHAQI S, W. et al. Do epigenetic pathways initiate late onset Alzheimer disease (LOAD): towards a new paradigm. **Current Alzheimer Research**, v.9, n. 5, p. 574-578, 2012.

BRAMBILLA, D. et al. Nanotechnologies for Alzheimer's disease: diagnosis, therapy, and safety issues. **Nanomedicine**, v. 7, p. 521-540, 2011.

CRUCHAGA, C. M. et al. 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. et al. Magnetic resonance tracking of dendritic cells in melanoma 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. et al. Role of and genes environments for explaining Alzheimer disease. **Archives of General Psychiatry**, v. 63, p. 168-174, 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. et al. 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.

HUMPEL, C. Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. **Trend in Biotechnology**, v. 29, p. 26-32, 2011.

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

JIN, Z. et al. 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.

KRAPELIN, E.; *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*, 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. et al. DAPK1 variants are associated with Alzheimer's disease and allele-specific expression. **Human Molecular Genetics**, v. 15, n. 17, p. 2560-2568, 2006.

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

LUCHSINGER, J. A; TANG, M, X; SHEA, S. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer's disease. **Neurology**, v. 63. P. 1187-1192, 2004.

MECMENEMEY, W. H.; WORSTER-DROUGHT, C.; WILLIAMS, 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, 1939.

MONCASTER, J. A. et al. Alzheimer's Disease Amyloid- β Links Lens and Brain Pathology in Down Syndrome. **Plos one**, v. 5, n. 5, p. 1-13, 2010.

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. et al. High frequency of potentially pathogenic SORL1 mutations in autosomal dominant early-onset Alzheimer disease. **Molecular Psychiatry**, v. 17, p. 875-879, 2012.

PRILLER, C. et al. Synapsion formation and functions is modulated by the amyloid precursor protein. **The Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 27, p. 7212-7221, 2006.

REIMAN, E. M. et al. GAB2 alleles modify Alzheimer's risk in APOE epsilon4 carries. **Neuron**, v. 54, n. 5, p.713-720, 2007.

RINGMAN, J. M. et al. 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.

ROBERT, A. N. Deaths: Leading Causes for 2000. **National Vital Statistics Report**, v. 50, n 16, p. 1-12, 2002.

RODRIGUEZ-RODRIGUEZ, E. et al. 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.

ROGAEVA, E. et al. The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. **Nature Genetics**, v. 39, p. 168-177, 2007.

SCACCHI, R. et al. 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. et al. 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 Verbloedruigen. **The Journal of Neurology and Psychiatry**, v. 140, p. 333-397, 1942.

SCHU, M. C. et al. 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 by a magnetic field. **Biochemical and Biophysical Research Communications** , v. 386, p. 645-649, 2009.

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.

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. et al. Insulin-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 Lancet Neurology**, v. 10, n. 3, p. 241-252, 2011.

WADGHIRI, Y. Z. et al. 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. et al. 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, 2012.