

## Polimorfismo da *Apolipoproteína E* e para o diagnóstico da doença de Alzheimer

### *Apolipoprotein E* e polymorphism for the diagnosis of alzheimer's disease

DOI:10.34119/bjhrv5n6-206

Recebimento dos originais: 10/11/2022

Aceitação para publicação: 14/12/2022

#### **Larissa Carvalho**

Bacharel em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário Unifavip Wyden

Endereço: Joaquim de Souza Costa, N 592, Palmares - PE

CEP: 55540-000

E-mail: larissacarvalhov19@gmail.com

#### **Pâmella Grasielle Vital Dias de Souza**

Doutorado em Bioquímica e Fisiologia pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Instituição: Professor titular do Centro Universitário Unifavip WYDEN

Endereço: Centro Universitário Unifavip Wyden

CEP: 55002-970

E-mail: pamellagrasielle@gmail.com

#### **Michael Gabriel Agostinho Barbosa**

Especialista em Biologia Molecular, Celular e Hematologia Clínica Laboratorial

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Endereço: Rua José Belo de Souza, N 116, Santa Cruz do Capibaribe – PE

E-mail: michaelgabrielscc1210@hotmail.com

### **RESUMO**

Esta pesquisa teve por objetivo de entender como acontece a neurodegeneração da Doença de Alzheimer por meio do polimorfismo do gene *Apolipoproteína E* (*ApoE*). A escolha do alelo da *ApoE* tem o domínio em grande parte do diagnóstico e tratamento, e por isto a discussão dar-se de estudo bibliográfico. O alelo *ApoE* tem a finalidade na distribuição lipídica de todo o organismo, a subdivisão alélica do tipo *ApoE*  $\epsilon 4$  é aquele com maiores índices da formação de peptídeo *beta-amilóide* proteína *Tau* dos neurônios, favorecendo a patologia e seus sintomas de cognição, perda de memória dificuldade na fala e comprometimento no sistema locomotor. Aos indivíduos sujeitos para o alelo, tem as alterações são mais severas e o pior diagnóstico. Os biomarcadores são excelentes para verificar o andamento do comportamento da doença, que são apresentados os vestígios de *beta-amilóide* e *Tau* no líquido encefalorraquidiano e auxílio da proteína C reativa que induz o processo inflamatório. Ainda não há cura para a doença, apenas medicamentos que tem a função de reduzir os sintomas e melhora na qualidade de vida.

**Palavras-chave:** doença de Alzheimer, polimorfismo, *ApoE*.

## ABSTRACT

This research aimed to understand how Alzheimer's disease neurodegeneration occurs through polymorphism of the Apolipoprotein E (ApoE) gene. The choice of the allele of ApoE has dominance in much of the diagnosis and treatment, and therefore, the discussion is given through a bibliographic study. The allele ApoE has the purpose in the typical distribution of the whole organism the allelic subdivision of the ApoE 4 type is the one with higher rates of formation of *beta-amyloid* peptide, *Tau* protein of the neurons, favoring the apatology and its symptoms of cognition, memory loss, speech difficulty and impairment in the locomotor system. To individuals subject to the allele, the changes are more severe and the diagnosis worse. Biomarkers are excellent for checking the progress of the disease, which are traces of beta-amyloid and Tau in the cerebrospinal fluid and the help of C-reactive protein, which induces the inflammatory process. There is still no cure for the disease, only drugs that have the function of reducing the symptoms and improving the quality of life

**Keywords:** Alzheimer's Disease, polymerism, *ApoE*.

## 1 INTRODUÇÃO

Alois Alzheimer foi o primeiro indivíduo a ser diagnosticado com o distúrbio neurodegenerativo relacionados à perda memória, sono, delírios e demência, e hoje se sabe que estas disfunções estão ligadas a doença de Alzheimer (SANTOS, 2020). Até o ano de 2050, acredita-se que cerca de 131 milhões de pessoas no mundo estejam sujeitas a serem diagnosticadas para a doença de Alzheimer (DA).

Existem aqueles indivíduos que a DA irá surgir de maneira precoce, por apresentar uma linhagem familiar com o diagnóstico fechado. Todavia, se faz necessário salientar que algumas pessoas podem desenvolver a doença de forma tardia, sendo indivíduo este autossômico dominante (NING et al.,2022). No Brasil, será possivelmente o sexto país do mundo com indivíduos idosos e possivelmente com mais diagnósticos maiores para a DA e doenças crônicas passam a ser mais expressivas (DANALTO et al., 2021).

Nos indivíduos que apresentam DA naturalmente acontece um declínio das funções cerebrais, devido ao desenvolvimento de atrofia nos lobos temporais, basais e laterais, que eventualmente pode culminar na morte dos neurônios (CAIRES, 2022). Uma das principais características da DA. é a falta de memória e o raciocínio reconfigurado na sua decodificação que pode afetar por consequência a função da fala (SILVA, 2016).

A manifestação da DA acontece em três fases: inicial, moderada e avançada. Na fase inicial, ocorre a perda de memória que às vezes são negligenciados e tratados sem a devida importância pela família. No estágio moderado surge o esquecimento constante e a inconformidade ao se expressar, demonstrando um problema de comportamento

notável. Já a fase avançada, a pessoa idosa muda radicalmente sua conduta passando a ser agressiva, não reconhece mais os familiares e declínio corporal e falta de equilíbrio corporal (DANALTO et al., 2021).

A DA caracteriza-se em permitir depósito de placas senis extracelulares. Isto acontece por meio do acúmulo de proteínas *beta amiloide* ( $A\beta$ ) que aglomeram em torno das células nervosas e impedindo a comunicação nervosa. E também dentro dos neurônios se formam massas neurofibrilares intracelulares, nomeada como proteína *Tau*. Esses peptídeos quando alojados, passam a ficar mais denso, dificultando sua decomposição, tornando-se insolúvel durante o progresso DA. A proteína amiloide fixa no encéfalo, na região correspondente ao sistema límbico, resíduos tóxicos como enzimas  *$\alpha$ -secretase* e  *$\gamma$ -secretase*, e os produtos da fosforilação da proteína *Tau* (FALCO et al., 2016).

Na fase precoce ou inicial da DA, mutações em determinados genes podem estar envolvidas no desenvolvimento deste distúrbio. Mutações são variações em nível de DNA que podem surgir por mecanismos espontâneos ou induzidos, contribuindo no desenvolvimento de doenças genéticas. Estas variações podem ser de três tipos, deleção, inserção ou substituição nucleotídicas. Alterações na sequência dos nucleotídeos dos genes *presenilina I* e *II* estão envolvidas com a aparição da fase inicial desta doença neurológica. Esses genes são responsáveis no acúmulo de proteína precursora de beta amiloide (*APP*) (ANAIS, 2019).

Com relação ao desenvolvimento da fase tardia alguns fatores contribuem, tais como, o estilo de vida, sexo feminino, herança genética e etnia, influenciando no gene *ApoE*, mais especificamente no alelo  $\epsilon 4$ . No plasma humano pode ser encontrada a *ApoE* vinculada com lipoproteínas de alta densidade (*HDLs*) e as lipoproteínas de baixa densidade (*VLDLs*), ou seja, a obesidade também é considerada um fator de risco para a DA (MILCHARECK et al., 2020).

No sistema nervoso central (SNC), a proteína *ApoE* participa da regulação do colesterol e fosfolípidos, sendo estes responsáveis na produção da bainha de mielina (PRADO et al., 2012). Esta proteína é composta por três segmentos, que são  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  e  $\epsilon 4$ . O alelo  $\epsilon 4$  apresenta maior significância quando comparado com as outras duas regiões do gene *ApoE*, podendo possuir cerca de 8 vezes mais mutações (FREITAS et al., 2016).

Atualmente, o diagnóstico da DA pode ser realizado por exames laboratoriais e clínicos com base na neuroimagem cerebral e histórico familiar, já que os sintomas são semelhantes com outros tipos de demência. Desta forma, é verificado a diâmetro do cérebro para análise, e se este apresentar tamanho reduzido esta informação pode ser

usada para o reconhecimento deste distúrbio. Em algumas situações os biomarcadores  $A\beta$ , a tau total (*T-tau*) e tau fosforilada (*P-tau*) presentes no líquido cefalorraquidiano (LCR) sendo definitivo como a “assinatura” da doença (BILLMANN et al., 2020). Outro biomarcador é a dosagem da *proteína C reativa* (PCR), e quando em alta concentração no sangue pode ser um indício para DA, já que fazem parte do processo inflamatório e ainda mais sobre as doenças neurodegenerativas (LEITE et al., 2020).

Não existe ainda um tratamento que regrida esta doença, apenas alguns fármacos que aliviam seus sintomas. Estes medicamentos são fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), o qual tem o papel de inibir a colinesterase (IChE) aumentando os níveis de acetilcolina no SNC e nos músculos, contribuindo a diminuição do colapso de memória. Além do medicamento da colinesterase, outros trabalham de forma concomitante como donepezila, selegilina, galantamina e rivastigmina, que infelizmente tem seus fatores de efeitos adversos (DALMAGRO et al., 2020).

A planta *Cannabis sativa*, apresentou bons resultados enquanto a sua finalidade terapêutica. A erva conhecida popularmente como a maconha consegue diminuir a inflamação promovida pela DA e aumento de oxigênio (BARBOSA et al., 2020)

Este presente trabalho visa apresentar os fatores que contribuem no desenvolvimento da doença de Alzheimer, bem como as técnicas para o seu diagnóstico

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 FISIOPATOLOGIA

Os processos analisados e ligado com a patologia da doença são o aglomerado no exterior dos neurônios a substância de placas  $\beta$ -amilóide ( $\beta A$ ) e de maneira exagerada a proteína *Tau* no interior das células nervosas. Ambas atrapalham na comunicação nervosa no que diz a respeito sobre a tau dificulta a questão dos nutrientes que são essenciais para a fisiologia e funcionamento e  $\beta A$  tem a sua participação em parar a conexão celular em nível de neurônios (RODRIGUES, 2019).

A proteína tau é de caráter citosólica, fazendo parte sobre os arranjos neuronais (ENF) que naturalmente é encontrada nos neurônios com seu papel em manter os microtúbulos para a estabilização do esqueleto dos axônios. Com a sua exacerbação descontrolada causa a destruição justamente desses microtúbulos, que ocasiona o perda de função neuronal (ALMEIDA et al., 2021).

As placas neuríticas (PN) são o que causam a impregnação da  $\beta A$ , que vem do metabolismo da proteína percussora amilóide (*APP*). Isso é proveniente enzimas, que

suas atividades produzem  $\alpha$ -secretase, e em maior quantidade para a APP as de seguimento  $\beta$ -secretase e  $\gamma$ -secretase, que na redução dessas duas últimas culminariam também a diminuição da síntese da própria APP e desta forma de prevenção da doença (SOUZA, 2020).

Ainda a abordagem defendida por SOUZA, 2020, tem duas classificações para  $\beta$ A e com isto desempenham diferentes funções. Deve se atentar sobre a importância sobre a denominação da  $\beta$ A40 tem que a finalidade de desempenho microbicida e não tem relação com a DA, entretanto,  $\beta$ A42 tem são as responsáveis pela produção das placas neuríticas, e com isto, o seu achado deve ser muito criterioso por estar vinculada com a doença.

Além de todo o mecanismo envolvido com fosforização da proteína tau e  $\beta$ A, tem um biomarcador importante é o estresse oxidativo, incluso também com neuroinflamação e função mal desempenhada mitocondrial (CAMPOREZ, 2018).

Os neurônios colinérgicos fazem o papel importante de memória, cognição, aprendizado, decodificação, raciocínio e redução dos neurotransmissores, mais precisamente da acetilcolina (AChE). A fisiologia natural entra em declínio quando tem a perda e atrofia do córtex cerebral proveniente de morte dessas células corticais e subcorticais, e com isto, tem a diminuição da massa encefálica (MACHADO et al., 2020)

## 2.2 DIAGNÓSTICO

Os exames genéticos são recomendados para identificar precocemente as possibilidades do indivíduo herdar a doença do Alzheimer. De maneira geral para a investigação são utilizadas as amostras sanguíneas, exames de imagem como a tomografia computadorizada e ressonância magnética que relacionam com os testes comportamentos e psiquiátricos (ANDRADE et al., 2018).

O tratamento para a doença passou por alterações desde quando foi implementado em 1984, por meio da National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Strokes (NINCDS) e pelo Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA). Os novos estudos abriram conhecimentos para ser explorado no maior entendimento da doença, e por isso, precisou ser modificado gradativamente para hoje os exames serem como aliado em compreender o diagnóstico (HYMAN et al., 2012)

Isso é de pertinência positiva já que nos anos passados o diagnóstico era com base no estado da demência, e poderia ser confundido com outras patologias. Hoje as categorias se aplicam em fases, como a pré-clínica, de cunho leve e a própria demência

(MOREIRA et al., 2020). Deve ser feita uma ressalva quando refere-se a progressão da demência com a idade.

A dinâmica do bem-estar da pessoa com DA deve estar sempre em primeiro lugar que contribui com a qualidade de vida, junto com os familiares e cuidadores, principalmente quando se trata da fase inicial para ter seus sintomas regulados (RIBEIRO et al., 2020). E os exames dos biomarcadores encontrados no soro, plasma e licor são os responsáveis por darem a resposta plausíveis.

Os achados no que se refere aos biomarcadores tem a finalidade de observar por meio da dosagem de proteína tau e  $\beta A$  no licor e eventuais alterações na ressonância magnética (RM) são de caráter dos critérios para o diagnóstico pré-clínico, pois já demonstram as deformidades da fisiopatologia mesmo na ausência os devidos sintomas. Quando o paciente encontra-se na parte leve da doença, vai para o pressuposto clínico que neles serão trabalhados os fatores os marcadores biológicos podendo verificar ou não sobre o agravamento estado doença (RIBEIRO et al., 2020).

Outro biomarcador usado para o diagnóstico é a *proteína C reativa* (PCR). Não são todos os pacientes o laudo conclusivo para a DA que a molécula deve se aparentar no plasma sanguíneo, porém aqueles que tem o alelo APOE  $\epsilon 4$  que é a isoforma da *ApoE* de maiores riscos para doença em questão. Isso permite afirmar que outros biomarcadores não se aplicam nesta categoria, como a proteína *Tau* fosforilada, *Tau* total e  $\beta A 42$  (TAO et al., 2021).

As técnicas para o diagnóstico estão mais atualizadas buscando visualizar as deformidades dos danos recorrentes aos distúrbios neurológicos. O exame da tomografia computadorizada (TC) serve de auxílio para eliminar as possíveis causas de demência reversível, como patologias de tumores, hematomas do tipo subdurais e hidrocefalia. Tem a tomografia por emissão de pósitrons (PET), que também de forma não invasiva permitindo detalhar a fisiopatologia cerebral. O que difere é que a PET verifica as atrofias biológicas, enquanto a TC de cunho anatômico é possível analisar claramente a alteração anatômicas no quesito de atrofia no hipocampo, precisamente na localidade do córtex entorrinal e afirmando a neuropatologia (FREITAS, 2015).

Os critérios para o direcionamento da demência seguem os ramos de doença provável, possível e de causa definitiva. No subtipo provável deve levar em consideração para descartar as outros tipos de doença, como a patologia cerebral vascular de forma criteriosa, além de piora significativa da linguagem, cognição sobre visuo-espacial já que

o indivíduo parece está perdido em atividades que naturalmente essas tarefas simples ficam complexas e dificuldade na interpretação (SOUZA, 2019).

O quadro patológico da doença é muito criterioso e requer analisar todos os sintomas possíveis e causas que interliguem a DA. Por isso que o subtipos de classificações permitem analisar se o paciente tende a progredir ou a manifestação clínica presente seja de outra patologia que não seja a DA. Quando começa o agravamento que culminam de causa provável de DA, é analisado por meios dos exames de imagem e há biomarcadores no LCR. Levando em consideração esses dados, o indivíduo passa para o subtipo de causa definitiva, e declarando o diagnóstico conclusivo para a DA (NEVES, 2021).

Para se dizer que realmente a pessoa está de causa definida, assim dito por HYMAN et al.(2013), quando responde os parâmetros proposto pela National Institute on Anging e do Reagan Institute Working Group juntamente analisando os achados de exame neuropatológico e cognitivos. Assim tem a total certeza de que a doença está instalada.

### 2.3 POLIFORMISMO APOLIPOPROTEÍNA E (*APOE*)

A *ApoE* é um dos principais genes que tem a finalidade em participar do metabolismo dos lipídeos tanto do sistema nervoso central (SNC), como no sangue periférico. Sua função na periferia é transporte de moléculas lipídicas após fazer a sintetização pelo fígado e está vinculada com as lipoproteínas de alta densidade (HDL), permitindo que o colesterol possa ser distribuído para os órgãos e encontrada no plasma. Quando se trata do Sistema Nervoso Central (SNC) a *ApoE* também responde bem na distribuição do colesterol e tem afinidade com células do tipo astrócitos, oligodentrócitos e microglia, porém não participa da síntese de neurônios. O motivo da interação da *ApoE* e os neurônios é que neles são encontrados receptores de endocitose nas vesículas dessas células nervosas (SEQUEIRA, 2020).

A problemática pertinente em que a *ApoE* quando está de forma descontrolada. O gene junto com os astrócitos, fazem que haja o aumento de RNAm que acontece após a transição da informação a mando do DNA, e de forma exacerbada prejudicar a área da via perfurante referente ao córtex entorrinal. É válido afirmar que a área citada é uma das primeiras afetadas pela DA (VIVANCOS et al., 2015).

A localização do gene da *ApoE* está no braço longo do cromossomo 19 (19q13.2). O gene é formado por quatro exons que são sequência transcritas e traduzidas, sendo

dividido aos 6.740 nucleotídeos conforme no decorrer do genoma humano. Já os íntrons são as sequências transcritas, porém não são traduzidas para proteínas, ficando apenas as 1.156 pares de nucleotídeos na construção das três isoformas  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  e  $\epsilon 4$  da *ApoE*. O alelo  $\epsilon 4$  é de grande importância no quesito de mutação, por acarreta de mais acúmulo de peptídeo amiloide e em consequência disto ocorre a má formação do citoesqueleto das células nervosa e função mitocôndrial, resultando inclusive a DA (CAIRES, 2022).

Ao longo do tempo o gene em questão passou por alterações conforme na posição dos aminoácidos. Essas mudanças especificamente nas posições em 112 ou 158 dos aminoácidos e isto implica afirmar que as isoformas não são mais as mesmas, como a  $\epsilon 2$  tem duplicação do aminoácido cisteína em localidades diferentes da proteína. Para a isoforma  $\epsilon 3$  a cisteína está presente na posição 112 e arginina na 158, diferente da  $\epsilon 4$  que tem a arginina tanto na posição 112 como na 158 (DRONE et al., 2021).

O polimorfismo na sua definição é dito que é uma variação de condição genética mais de 1% da população, por isso que se torna mais frequente. Em relação da *ApoE*, possíveis polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) que são os polimorfismos, foram encontrados até 21 variações na região promotora para o um indel dialélico e um indel multialélico (PAULA, 2022).

Tem o conhecimento de estudos sobre as vias causais que faz a interligação com endofenótipo em imagem que detecta características na morfologia do cérebro de pacientes com DA. A Literatura relata os efeitos dos SNPs conforme o genoma por meio das vias e sinalizando gene-gene inclusive para o *ApoE*. De forma muito clara, o gene por si só mapeia uma via única para a Doença de Alzheimer para os 15% das amostras e expressivos em seu efeito marginal (ALTMANN, 2014). A resposta para isso é que o alelo por ser forte o suficiente para causar a distribuição de uma via e o mesmo SNP formando outras vias com genes distintos e provocando outras doenças, como Parkinson ou Esclerose Lateral (KOLARIK, 2017).

O polimorfismo *ApoE* pode atingir os indivíduos que expressem o gene, entretanto quando refere-se as mulheres o grupo mais castigado o SNP. A resposta para isso. A causa para isso é que o estrógeno entra em decadência quando elas entram na menopausa, e quando o gene está susceptíveis para o alelo  $\epsilon 4$ , sendo esta, uma condição agravante (FONSECA et al., 2021).

Classe em etnias também fazem parte do polimorfismo e comprovam do porquê o alelo  $\epsilon 4$  como também um grupo para ser questionado. Um grupo de interesse são os caucasianos que demonstrou cerca de 14% desta população dito como controle para os



40% da população diagnosticada com DA. Por outro lado, o estirpe japonesa sobressaiu ainda ser maior a alelo mais que a caucasianos ( $\epsilon 3/\epsilon 4$ , OR 5,6;  $\epsilon 4/\epsilon 4$ , OR 33,1). A linhagem influencia e afirmar que populações estudadas tem a carga genética tanto a DA passado de forma hereditária e esporádica. Ao contrário outras descendência, como os afroamericanos e hispânicos que o alelo não é expressado para a DA (BEM, 2015).

Quanto as a etnia também são grupos que o polimorfismo está em atividade por meio do alelo  $\epsilon 4$ . Como por exemplo, os caucasianos que demonstrou cerca de 40% da população diagnosticada com DA. Por outro lado, a japonesa sobressaiu ainda mais que os caucasianos e com maior incidência para os alelos  $\epsilon 3/\epsilon 4$ , OR 5,6;  $\epsilon 4/\epsilon 4$ , OR 33,1. As linhagens acima citadas têm a carga genética tanto a DA de forma hereditária, como esporádica, referindo em surgir a doença de maneira aleatória (BEM, 2015).

O alelo principal da doença, no caso, o  $\epsilon 4$  que sua manifestação é através dos sintomas em caráter clínico. Um estudo levantou uma média de pessoas não portadoras da  $\epsilon 4$ , em comparação aos heterozigotos da  $\epsilon 4$  e homozigotos do mesmo gene para demonstrar a doença foi com base na idade em 84,3, 75,5 e 68,8 anos respectivamente (RIBEIRO et al., 2021)

Diante de tudo que já está exposto, é notável que o alelo estudado é altamente rápido na diminuição memória mesmo em pacientes ainda assintomáticos para a DA). De fator que merece destaque sobre gene analisado tem bastante interação com enzimas proteolíticas por dá continuidade de maneira desordenadana agregação os peptídeos amiloides (NASCIMENTO et al., 2018).

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 CLASSIFICAÇÃO DA PESQUISA

O presente estudo trata-se de uma revisão da literatura descritiva de caráter qualitativa quantitativa, sobre a expressão do polimorfismo, *ApoE* e de que maneira essa expressão poderá influencia para o diagnóstico da Doença de Alzheimer. Com o objetivo de reunir dados e colaborar com a comunidade científica e com a população através da divulgação dos resultados aqui encontrados e compilados.

#### 3.2 PROCEDIMENTO E COLETA DE DADOS

A pesquisa foi realizada no ano de 2022 por meio de busca de dados encontrados e disponíveis nas plataformas científicas conhecidas Scientific Eletronic Library (SciELO), PubMed, ArXiv. Os artigos selecionados por meio desta busca, foram

publicados entre os anos 2012 - 2022, para mais, foram utilizados os seguintes descritores: Alzhemier; *ApoE*; polimorfismo, utilizando os conectores booleanos (AND, OR).

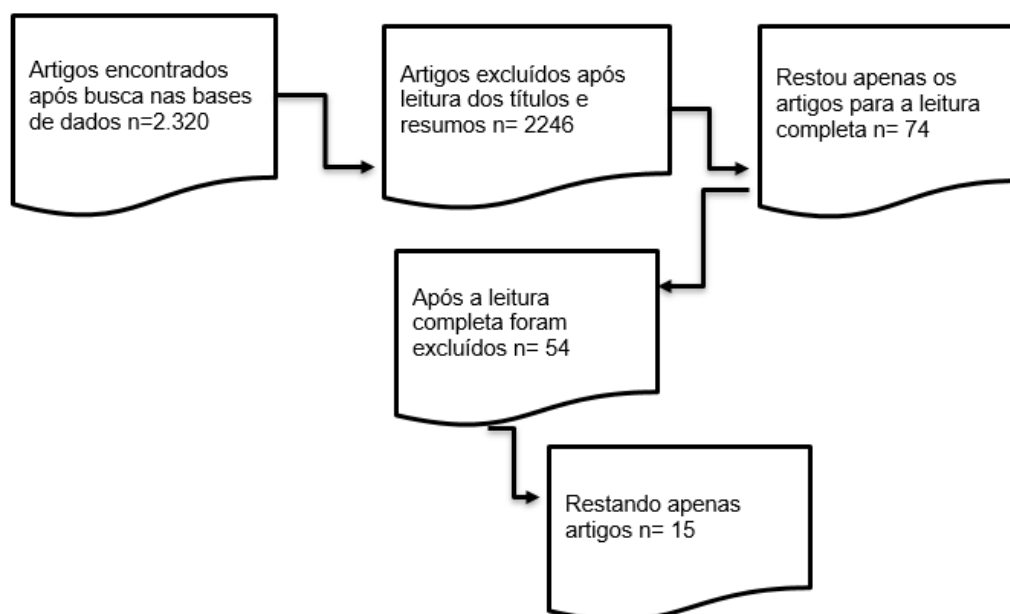
### 3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

A busca dos artigos tomou como base os achados de artigos publicados entre os anos de 2012 à 2022, que englobassem o tema pesquisado “Polimorfismo da *ApoE* para o diagnóstico da Doença de Alzheimer”. Diante da pesquisa foram trabalhados os materiais que estavam disponíveis de forma íntegra, publicados na língua portuguesa, inglesa e espanhola, e os que continham título e resumo relacionados ao tema. Da mesma forma, serão excluídos artigos em duplicata e aqueles que não obedeceram os critérios de inclusão.

### 3.4 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Todos os artigos foram analisados, primariamente, através da leitura do título e resumo, em seguida, foi realizado uma pré-seleção dos materiais coletados, dos quais foram classificados e separados os artigos que estiveram relacionados ao tema definido. Por fim, foi realizado aproveitamento dos artigos para formação e compilação dos dados, os quais foram utilizados para a confecção do trabalho utilizando o software Microsoft Word 2016. Desta forma, os dados obtidos foram utilizados para escrita do artigo, como pode ser observado na figura 1.

Figura 1: Metodologia da seleção de artigos



Fonte: Próprio Autor (2022)

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este trabalho trata de uma revisão de literatura baseado na busca em bancos de dados científicos, utilizando artigos, os quais abordaram a temática central, DA e a sua correlação com o polimorfismo da ApoE. O tema foi escolhido, tomando como base o crescimento do número de casos diagnosticado para a doença, e os achados genéticos, os quais na atualidade, estão sendo utilizados para auxiliar no diagnóstico.

Embora a DA esteja sendo bastante discutida na literatura, foram encontrados 2320 artigos, porém apenas 15 artigos, estão de acordo com o objetivo desta pesquisa. No total dos artigos selecionados, 7 apresentaram em sua metodologia, o estudo baseado em revisão de literatura, e os demais, apresentaram uma metodologia do tipo, estudo de coorte, totalizando 8 artigos. Esses números aqui apresentados, demonstram, até o presente momento, termos poucos dados disponíveis na literatura científica.

Tabela 1: a seguir segue a organização com base dos 15 artigos e a extração de assuntos semelhante dos autores e em diferentes anos. Sinalizando assim sobre manifestação do polimorfismo da ApoE e DA em diferentes aspectos.

DA e fisiopatologia	Dos 15 artigos, 4 desses artigos corresponderam 26% da totalidade
DA e com homizigotos e heterozigotos	Dos 15 artigos, 3 desses artigos corresponderam a 20% da totalidade
DA em diferentes populações	Dos 15 artigos, 5 desses artigos corresponderam a 33% da totalidade
Da, câncer e outras patologias	Dos 15 artigos, 3 desses artigos corresponderam a 20% da totalidade
DA e exames bioquímicos	Dos 15 artigos, 1 desses artigos corresponderam a 6% da totalidade

### 4.1 DA E FISIOPATOLOGIA

A presença de placas *beta-amiloide* e proteína *Tau* são as consequências que até o momento, melhor explicam a fisiopatologia na DA, que por meio disso impede a comunicação nervosa, culminando na morte dos neurônios, com o agravamento do déficit de memória, prejuízo na fala e decodificação efetiva da aprendizagem. A detecção do polimorfismo da ApoE ainda assume de forma protagonista, a melhor forma para o diagnóstico da DA, por ser um dos genes de maior relevância. Na presença da expressão do gene da ApoE, podemos utilizar a detecção de biomarcadores, já que estes relacionam com a doença por distribuição lipídica no SNC, além de ser encontrada depositada no LCR, os restos metabólicos de *beta-amiloide* e proteína *Tau*. Outro biomarcador que está atribuído para a DA é o estresse oxidativo, por participar da via do folato, a sua elevação pode significar danos neuronais (CAMPOREZ, 2018).

Desta forma, podemos encontrar, no estudo de Camporez (2018), realizado com 332 pacientes, onde destes, 109 portador da DA, esse diagnóstico foi realizado através da pesquisa dos biomarcadores citados anteriormente. Destacando que, a utilização da dosagem de restos proteicos de *Tau e beta amiloide* em LCR, além da dosagem do estresse oxidativo, podem, de forma efetiva, serem utilizados para o diagnóstico da DA.

Até o momento não existem terapias que atuem na inibição da expressão da *ApoE*, impedindo assim produção e deposição das proteínas *TAU e Beta-amiloide* contribuindo para a manifestação dos sintomas. Entre tanto, muitos autores sugerem que seja pensado em terapias que possam atuar de forma a inibir a formação dessas proteínas, assim podemos concluir que toda terapia trabalhar deve trabalhar em cima justamente da diminuição de *beta-amiloide* e proteína *Tau*, por esses compostos terem a íntima relação com o polimorfismo da *ApoE* e DA (KOLARIK, 2017; SANTOS, 2020 e PAULA, 2022).

#### 4.2 DA EM COMPARAÇÃO AOS INDIVÍDUOS HOMOZIGOTOS E HETEROZIGOTOS

Segundo Tang e colaboradores (2022), sobre a importância da homozigose ou heterozigose como fator dominante e de susceptibilidade. Fazendo parte da fisiologia da *ApoE* e que o seu surgimento seja na fase tardia, existem diferenças entre indivíduos de heterozigotos e homozigotos. Os classificados como heterozigotos e que tenha a predisposição do polimorfismo podem até ter três vezes chances na manifestação da doença. Enquanto que os indivíduos homozigotos podem ter até oito vezes mais chances, em comparação aos heterozigotos, para os sintomas serem expressos em produção de *beta-amiloide* e proteína *Tau*.

RIBEIRO e seus colaboradores (2021), alerta não somente para a expressão do SNP da *ApoE* que está relacionado ao *loci* homozigoto, mas também chama atenção para a expressão de outros SNPs, tais como: *PSEN1* e *PSEN2* os quais realizam ação similar ao papel da *ApoE* e sua contribuição para o desenvolvimento da DA.

Em compensação outro autor obteve uma proposta diferente na explicação do porquê o *loci* homozigotos são mais afetados. SILVA e seu colaboradores (2013), relatou que microRNAs são pequenos fragmentos não decodificados já que tem o papel de decodificar a informação na etapa pós-transcricional na fase anterior da replicação dos genes para formar as proteínas. O problema do microRNAs é que esses interagem no desenvolvimento dos polimorfismos da *APP* e *ApoE* e o indivíduo ter mais predisposição de ter a DA.

#### 4.3 DA EM DIFERENTES POPULAÇÕES

O polimorfismo da *ApoE* tem preferência em vários tipos de populações, visto que alguns grupos são mais propensos para que tenha a manifestação do gene. Sendo assim, MEGALE et al. (2014) ao analisara população de Minas Gerais, especificamente no município de Bumbuí com a finalidade em verificar a distribuição alélica do gene da *ApoE*, observou-se em 1606 participantes, que destes, 1408 correspondiam para o alelo da *ApoE*.

Alguns artigos relatam bem a destruição do alelo em países da América do Sul, como o caso do estudo feito na Colômbia da população ameríndia, afrodescendente e europeia, proposto por VIVIAN e seu colaboradores (2015). O autor escolheu regiões diferentes do mesmo país, como Valle del Cauca, Bogotá e Quindío, que não atendiam aos critérios de doença pré-existente. As amostras dos indivíduos foram sequenciados através da técnica SSP-PCR, indicada para a genotipagem de sequências específicas, na busca de pesquisar possíveis polimorfismos, que foram encontrados alelo da *ApoE*  $\epsilon 4$  em 12,3% dos participantes. A pesquisa é de suma relevância já que os acometidos da doença podem procurar tratamento antes da manifestação dos sintomas e retardando o agravamento da DA.

Outro autor cita a Colômbia na forma de estudo, essa vez com na região da Barranquilla. O estudo de RUIZ e seus colaboradores (2016), contou com a participação de 227 pessoas, entre indivíduos com e sem a doença. O objetivo do estudo foi determinar a frequência dos alelos expressos nesta população. A distribuição dos alelos para *ApoE*, foi a seguinte: 85% indivíduos para o alelo  $\epsilon 3$ , 13% para o alelo  $\epsilon 4$  como o principal gene para a DA, e 1,8% para alelo  $\epsilon 2$ . O autor ainda contornou por se tratar populações geneticamente semelhante, a distribuição alélica também poderia ser bastante semelhante para países como México e Brasil.

Podemos dizer que os achados de Ramos e seus colaboradores (2018) seja uma extensão dos resultados encontrados por VIVIAN e seus colaboradores (2015), por conta dos estudos realizados na região do México. Os grupos foram separados entre os que tem a condição de DA com 29 indivíduos, grupo com outro tipo de demência com 10 indivíduos e grupo controle de 58 pessoas. O alvo do estudo foi além da descoberta da *ApoE*, foram descobertos outros genes *BINI-rs6733839T* e *ABCA7-rs4147929A* como também identificados como genes para pior diagnóstico para a DA.

O autor ÇYÑLETÝ e seus colaboradores (2015), conseguiram fazer uma associação do polimorfismo da *ApoE* quanto do *APH-1* analisando a população turca. De

preferência para o estudo com 49 indivíduos com antecedentes de doenças neurológicas comparado aos 40 indivíduos do grupo sem alguma patologia. A extração de DNA foi por meio da PCR através do ensaio de fenol-clorofórmio. Após todo o experimento foram constatados que 32,7% indivíduos com o alelo  $\epsilon 4$  da *ApoE* dos que já tinham a patologia, enquanto ao grupo sem a patologia neurológica também foi detectado o polimorfismo da *ApoE* sem ao menos apresentar os sintomas, cerca de 17,8% dos indivíduos. Já o *APH-1* apresentaram 30,8% dos indivíduos do grupo que já tinha alguma patologia neurológica. A conclusão para isso é que ambos os genes são provenientes da doença de forma esporádica.

Quando o grupo sem a patologia conseguiu detectar a presença do gene mesmo sem a ausência de doença, a população acometida permite procurar tratamento para evitar os sintomas mais severos, porém ainda vai acontecer a impregnação de beta-amiloide e proteína *Tau* já que ainda não tem terapias para evitar o acúmulo.

O último autor foi o único em levantar um estudo do polimorfismo da *ApoE* em país que não esteja próximo da América do Sul.

#### 4.4 DA, CÂNCER E OUTRAS PATOLOGIAS

Paciente portadores da doença de Alzheimer, estão mais susceptíveis a desenvolver outras doença não neurodegenerativa, como o câncer, já que polimorfismo participa na influência de mutações que essas passam a ser responsáveis para os tumores malignos, como é dito por LOPES e colaboradores (2017).

A doença neurodegenerativa de Alzheimer pode acarretar ao paciente outras patologias além do câncer, como doença de Parkinson já que ambas as doenças provocam lesões neurológicas, levando a um prejuízo da coordenação motora e com isso causa tremores e lentidão muscular. Segundo LOZADA et al. (2022) outras doenças como câncer de próstata já foi associado ao com a DA, uma vez que os hormônios masculinos estão descompensados.

O surgimento da diabetes mellitus tipo II sofre intervenção da doença de Alzheimer, por alterar os níveis glicêmicos do paciente, como descrito por GROSSI e seus colaboradores (2018). Já LOZADA e seus colaboradores (2022), admitem que o polimorfismo não tem forças em provocar do surgimento de diabetes.

#### 4.5 DA E EXAMES BIOQUÍMICOS

Os exames genéticos são tão importantes quanto os bioquímicos, e quando tem a consciência do polimorfismo da *ApoE* para a DA, surgem questionamentos se é possível aumentar as dosagens das proteínas séricas. GROSSI e colaboradores (2018) obteve as informações por meio do estudo, que os índices dos níveis plasmáticos de *LDL-ox* na forma oxidada, tendo como critério uma lipoproteína de baixa densidade com o papel de transportar colesterol para todo o corpo, e o mecanismo da *ApoE* participa na distribuição lipídica. Quando a DA está instalada, os lipídeos do indivíduo são alterados conforme a distribuição errada que impacta significativamente os exames bioquímicos. Um grupo do tipo controle sem a DA e o outro com a doença, totalizando 80 pessoas. As comorbidades do tipo diabetes mellitus e hipoglicemia seguiram como alternativa na investigação do descontrole lipídico entre os dois grupos, além de fatores que podem influenciar como idade, faixa etária e tabagismo dos indivíduos.

Os pacientes com a DA os níveis de *LDL-ox* permaneceram baixos em comparação ao grupo controle, já os diagnosticados antes mesmo do estudo permaneciam em tratamento medicamentoso inibidor da AChE que impedia que o *LDL-ox* fosse um biomarcador e os níveis de triglicérides também são diminuídos. A explicação para isso é que o inibidor da AChE por aumentar a sua atividade e sendo um dos neurotransmissores mais afetados pela DA, e se a AChE está em alta os níveis de *LDL-ox* ficam abaixo esperado. Grossi e colaboradores (2018) cogitaram sobre os possíveis aumento dos níveis de colesterol total, HDL-C e LDL-C, mas não tiveram diferença entre os dois grupos.

#### 5 CONCLUSÃO

O trabalho detalhou sobre o polimorfismo da *ApoE* e como pode acarretar a doença de Alzheimer. Como é uma patologia multifatorial que envolve idade, faixa etária e principalmente de causa genética, o gene apresenta um difícil diagnóstico por seu manifestado ser na fase tardia da doença. A *ApoE* é composta por subdivisões e principal para a DA é a do tipo  $\epsilon 4$ . Mostrou a importância na distribuição dos lipídeos do organismo, contudo de forma errada por meio do mutação acontece o acúmulo nas placas *beta-amiloide* e proteína *Tau*, e assim impede a comunicação nervosa e ter os colapsos de memória.

Ao decorrer foi analisado o porquê os indivíduos com DA além de ter declínio de memória, outras consequências surgem com a doença, como na dificuldade de

aprendizagem, baixa da acetilcolina e inconformidade na questão da fala e atividades cotidianas. Esse quadro ocorre pelo acometimento sofrido em regiões específicas do cérebro, lobos temporais, basais e laterais já que são drasticamente afetados e por isto atividades simples costumam ser complexas, já que a decodificação da informação não acontece de maneira correta. Então diante da pesquisa apreendida, o polimorfismo da *ApoE* para Doença de Alzheimer está em abundância nos casos e sendo o principal SNPs para o diagnóstico.

Todos os objetivos foram alcançados quanto para entender a fisiopatologia para assim relacionar aos biomarcadores apresentados no líquido encefalorraquidiano como pode fazer a dosagem de *beta amiloide* e proteína *Tau*, *proteína C reativa* e análise de estresse oxidativo que naturalmente está em alta no sangue quando tem a DA, e surgindo mesmo antes dos sintomas.

A genética da doença de Alzheimer estão envolvidos com muitos genes, porém quando remete ao polimorfismo da *ApoE*, os casos são mais severos referindo o SNP está mais de 1% da população e sendo este o maior responsável na forma esporádica da doença, ou seja, aparece na forma precoce em torno de 65 anos, já que de forma tardia, os sintomas surgem em indivíduos com 80 anos ou mais.

Os principais estudos analisados abordam o polimorfismo da *ApoE* em várias populações, considerando idade e etnia, em especial aqueles que estão envolvidos no subtipo grave do alelo  $\epsilon 4$  e homozigotos. Abordou também que deve observar das proteínas séricas, já que a DA também pode ser evidenciada pela sua manifestação nos índices elevado de triglicérides e risco de diabetes mellitus II. A associação com outras patologias foram citadas na presença da doença, como mal de Parkinson, problemas cardiovasculares e câncer.

A Doença de Alzheimer ainda precisa ser bem investigada, já que a sua bagagem genética, ainda demonstra muita dificuldade em ser compreendida, sendo de suma importância as constantes revisões sobre.



## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, André Luís Matos; SILVA, Erielson Oliveira da; SILVA, Lara Moraes Conceição. Transtornos neurocognitivos: uma revisão de literatura narrativa das contribuições da neuropsicologia com ansiedade na doença de Alzheimer. 2021.
- ALTMANN, Vivian. Influência de variantes do gene do fator neurotrófico derivado do cérebro e da apolipoproteína e no déficit cognitivo da doença de Parkinson. 2014.
- AN, Ning et al. A deep belief network-based method to identify proteomic risk markers for Alzheimer disease. **arXiv preprint arXiv:2003.05776**, 2020.
- ANDRADE, Maria KS; SANTANA, M. A.; SANTOS, W. P. Avaliação do desempenho de classificadores inteligentes na detecção da doença de Alzheimer em imagens de ressonância magnética utilizando extratores de forma e textura. **II Simpósio de Inovação em Engenharia Biomédica (SABIO 2018), Recife, Brazil**, 2018.
- ANIAS, Laís Souza. “O que é bom para memória?”: relatos de uma reabilitação neuropsicológica. 2019.
- BARBOSA, Michael Gabriel Agostinho et al. O uso do composto de Canabidiol no tratamento da doença de Alzheimer (revisão da literatura). **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. e442986073-e442986073, 2020.
- BEM, Cíntia Monique Boschmann Ens de. Associação dos genes DNMT3B e APOE em pacientes com doença de Alzheimer em comparação a indivíduos com envelhecimento saudável. 2015.
- BILLMANN, Ariane; PEZZINI, Marina Ferri; POETA, Julia. Biomarcadores no líquido cefalorraquidiano no desenvolvimento da Doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. **Revista psicologia e saúde**, 2020.
- CAIRES, Natália. Apolipoproteína E na Doença de Alzheimer. 2022.
- CAMPOREZ, D. BIOMARCADORES de Diagnóstico Complementar na Doença de Alzheimer: Enfoque em Genes Que Participam da Formação da Placa Beta-amiloide, via do Folato e Geração de Estresse Oxidativo. 2018.
- CARVALHO LOPES, Heraldo et al. Alzheimer e Câncer: uma linha tênue. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 6, n. 3, 2017.
- ÇINLETI, Burcu Acar et al. The effects and interactions of APOE and APH-1A polymorphisms in Alzheimer disease. **Turkish journal of medical sciences**, v. 45, n. 5, p. 1098-1105, 2015.
- DA SILVA NEVES, Gonçalo Chaves. O Impacto socioeconômico da doença de Alzheimer precoce numa amostra de doentes e cuidadores informais do Serviço de Neurologia do CHUC. 2021.

DADALTO, Eliane Varanda; CAVALCANTE, Fátima Gonçalves. O lugar do cuidador familiar de idosos com doença de Alzheimer: uma revisão de literatura no Brasil e Estados Unidos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 147-157, 2021.

DALMAGRO, Ana Paula; CAZARIN, Camila André; DOS SANTOS ZENAIDE, Fernanda. Atualização no estudo das bases bioquímicas e moleculares da doença de Alzheimer. **Brazilian Applied Science Review**, v. 4, n. 1, p. 118-130, 2020.

DE QUEIROZ RODRIGUES, Tamiris et al. Impacto da Doença de Alzheimer na qualidade de vida de pessoas idosas: revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 4, p. e2833-e2833, 2020.

FALCO, Anna De et al. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, v. 39, p. 63-80, 2016.

FREITAS, Rafaela Vitória de. Diagnóstico precoce na doença de Alzheimer utilizando biomarcadores e tomografia PET-CT. 2015.

FONSECA, Bárbara Souza et al. Análise da influência dos hormônios sexuais na Doença de Alzheimer: revisão integrativa de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 9, p. e8815-e8815, 2021.

FREITAS, Artur Diogenes et al. Novas perspectivas no tratamento medicamentoso da doença de Alzheimer: uma revisão integrativa. 2016.

GÓMEZ, Cladelis Rubio et al. Frequências genotípicas e alélicas da apolipoproteína e (APOE) em uma amostra de adultos em Bogotá. **Journal Repertory of Medicine and Surgery**, v. 30, não. 2 P. 134-141, 2021.

GROSSI, Marina Felipe et al. Níveis plasmáticos de LDL-ox em pacientes com doença de Alzheimer. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 76, p. 241-246, 2018.

GUILLAMÓN-VIVANCOS, T.; GÓMEZ-PINEDO, U.; MATÍAS-GUIU, J. Astrocitos en las enfermedades neurodegenerativas (I): función y caracterización molecular. **Neurología**, v. 30, n. 2, p. 119-129, 2015.

HYMAN, Bradley T. et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease Alzheimer's dementia, v.8, n. 1, p. 1-13, 2012

JIMÉNEZ RAMOS, Raquel Berenice. Análisis y evaluación integral de los polimorfismos más destacados con el riesgo de desarrollar la Enfermedad de Alzheimer en pacientes mexicanos con Alzheimer y otros tipos de demencia. 2018.

KOLARIK, Maitê Lôbo. Polimorfismos genéticos do gene APOE e sua relevância na doença de Alzheimer. 2018.

LEITE, Juliana Ribeiro Nogueira; GOMES, Laura Vasconcelos Rangel; DE SOUZA, Vagner Rocha Simonin. IMPACTO DA DIETA DO MEDITERRÂNEO NA DOENÇA DE ALZHEIMER. **Revista Interdisciplinar Pensamento Científico**, v. 6, n. 3, 2020.

MACHADO, Annelisa Pimentel Rezende; CARVALHO, Izabella Oliveira; DA ROCHA SOBRINHO, Hermínio Maurício. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. **Revista brasileira militar de ciências**, v. 6, n. 14, 2020.

MEGALE, Rodrigo Zunzarren et al. Polimorfismo da apolipoproteína E e sua associação com incapacidade funcional em idosos: Projeto Bambuí. 2014. Tese de Doutorado.

MILCHARECK, Andressa et al. O metabolismo de apolipoproteínas e lipoproteínas na doença de Parkinson. *Revista Brasileira Multidisciplinar*, v. 23, n. 3, p. 267-278, 2020.

MOREIRA, Marcos; MOREIRA, Shirlene Vianna. O espectro clínico e laboratorial da doença de Alzheimer: uma perspectiva neurológica. *Revista Psicologia em Pesquisa*, v. 14, n. 3, p. 83-110, 2020.

NASCIMENTO, Camila Martins; ALVES, Daniela Silvestre. PRINCIPAIS POLIMORFISMOS GENÉTICOS RELACIONADOS COM O DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER. In: Escola de Ciências Médicas e da Saúde. 2018.

PAULA, I. C. Doença de Alzheimer e sua relação com o alelo  $\epsilon 4$  do gene da Apolipoproteína E. **Repositório Institucional- Universidade Federal de Urberlândia**

PRADO, Denise; CARDOSO, Inês Lopes. Apolipoproteína E e doença de Alzheimer. **Revista Neurociências**, v. 21, n. 1, p. 118-125, 2013.

RIBEIRO, Helem F.; DOS SANTOS, Jéssica Scarlet F.; DE SOUZA, Julyanne N. Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP): características neuropatológicas e variantes genéticas associadas. **Revista de Neuro-Psiquiatria**, v. 84, n. 2, p. 113-127, 2021.

RIBEIRO, Mateus; URBANO, Paulo Roberto Palma. Compilação sobre possíveis biomarcadores para doença de Alzheimer. **Revista Brasileira de Ciências Biomédicas**, v. 1, n. 2, p. 78-85, 2020

RIVERA VIVIAN, Nelson; PERDOMO, Andrea; BARRETO, Guillermo. Frecuencias polimórficas del gen de Apolipoproteína E. **Revista de Ciencias**, v. 19, n. 1, p. 53-62, 2015.

RUIZ, Martha et al. McMinnville Campus Library.

SANTOS, Renato André Saraiva. Relatório de Estágio e Monografia intitulada “A influência do alelo épsilon 4 do gene da apolipoproteína E na predisposição para o desenvolvimento da doença de Alzheimer. 2020. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra.

SEQUEIRA, Joana Alves. Tratamento da Doença de Alzheimer: na atualidade e no futuro . 2020. Tese de Doutorado..

SILVA, Ana Sofia Alberto. A BACE I como alvo terapêutico na Doença de Alzheimer. 2016.

SILVA, Ricardo Jorge Carreira da et al. **MiRNA contribution to APP metabolism and A $\beta$  production in Alzheimer's disease: Identification of new miRNA-related SNPs in the 3'UTR of human APP and ApoE genes.** 2013. Tese de Doutorado.

SOUZA, ESTER DE; SILVA, Jucélia Nunes da. Alzheimer: diagnóstico e tratamento. 2019.

SOUSA, Maria Margarida Milho de et al. **Doença de Alzheimer: a apolipoproteína E como fator de risco.** 2020. Tese de Doutorado.

TANG, Ya-Ping; GERSHON, Elliot S. Genetic studies in Alzheimer's disease. **Dialogues in clinical neuroscience**, 2022.

TAO, Qiushan et al. Impact of C-Reactive Protein on Cognition and Alzheimer Disease Biomarkers in Homozygous APOE  $\epsilon$ 4 Carriers. **Neurology**, v. 97, n. 12, p. e1243-e1252, 2021.

TORCATE, Arianne Sarmiento et al. Intervenções e impactos da musicoterapia no contexto da doença de alzheimer: Uma revisao de literatura sob a perspectiva da computação afetiva. **Anais do IV Simpósio de Inovação em Engenharia Biomédica-SABIO 2020**, v. 31, 2020.

VARGAS, Daiani Machado de. Assinaturas transcricionais das doenças de Alzheimer e Parkinson: reguladores mestres e novas abordagens terapêuticas. 2018.

VICARIO-DRONE, Carlos; DIAZ GUERRA, Eva. Efeito dos alelos APOE na função dos astrócitos no contexto da doença de Alzheimer. 2021.

YULAIMY, Batista Batista; DANIEL, Gutiérrez Luís; YANIN, Mokdse Beltrán. Realização de um ensaio para a genotipagem da Apolipoproteína E, útil na doença de Alzheimer tardia e outras doenças não transmissíveis. In: **Cuba Saúde 2022**

#### LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DA	doença de Alzheimer
A $\beta$	beta amiloide
APP	perccussora amilóide
ApoE	Apolipoproteína E
HDLs	lipoproteínas de alta densidade
VLDLs	lipoproteína de baixa densidade
SUS	Sistema Único de Saúde
T-tau.	Tau total
P-tau	Tau fosforilada
LCR	Líquido encefalorraquiadiano
SNC	Sistema Nervoso Central
ICHe	Colinesterase
PN	placas neuríticas
TC	tomografia computadorizada
RM	ressonância magnética
DNA	Ácido Desoxirribonucleico