

DOENÇA DE ALZHEIMER: OS PRINCIPAIS ASPECTOS MOLECULARES

ALZHEIMER'S DISEASE: THE MAIN MOLECULAR ASPECTS

¹ALMEIDA, Bianca Reis; ¹GATTI, Luciano Lobo; ¹RASMUSSEN, Lucas Trevizani

¹ Departamento de Biomedicina – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos- Unifio/FEMM

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) está entre as demências que mais afetam o ser humano, normalmente pessoas a partir dos 60 anos, é caracterizada principalmente pela formação de placas senis eovelos neurofibrilares no cérebro. Esse trabalho se baseou na revisão de literatura de diversos artigos presentes nos sites como *SCIELO*; *PubMed* e *Google Acadêmico*. Esta patologia afeta o sistema nervoso central, sendo que o mesmo é responsável por controlar todos os outros sistemas que compõem o organismo, e diferente das outras células presentes no corpo, os neurônios não possuem a capacidade de se multiplicar e com a sua perda as sinapses não são capazes de ocorrer e assim funções básicas não são desempenhadas, suas etiologias ainda não foram totalmente determinadas, mas sabe-se que diversas proteínas e enzimas estão envolvidas, principalmente a proteína β amiloide ($A\beta$); TAU; proteína precursora amiloide (APP); APOE e as presenilinas (PSEN1 e PSEN2). Ao final foi possível constatar que se sabe pouco em relação a essa neurodegeneração, até mesmo seu diagnóstico é impreciso, as formas de tratamento estão ainda em estudo uma das opções mais argumentadas é a aplicação de APOE E2 em pacientes com Alzheimer, mas nada que possa ser aplicado nos pacientes nesse dado momento.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Proteína β amiloide; Proteína APOE; Proteína TAU; Presenilinas.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is among the dementias that most affect humans, usually people over 60 years of age, it is mainly characterized by the formation of senile plaques and neurofibrillary tangles in the brain. This article was based on the literature review of several articles present on the sites such as *SCIELO*; *PubMed* and *Google Scholar*. This pathology affects the central nervous system, and it is responsible for controlling all other systems that make up the body, and unlike the other cells present in the body, neurons do not have the ability to multiply and with their loss the synapses are not able to occur and thus basic functions are not performed, their etiologies have not yet been fully determined, but it is known that several proteins and enzymes are involved, mainly the protein β amylose ($A\beta$); TAU; amyloid precursor protein (APP); presenilins (PSEN1 and PSEN2). In the end it was possible to verify that little is known in relation to this neurodegeneration, even its diagnosis is imprecise, the forms of treatment are still under study one of the most argued options is the application of APOE E2 in patients with Alzheimer's, but nothing that can be applied to patients at this given time.

Keywords: Alzheimer's disease; Amyloid β ; APOE protein; TAU protein; Presenilins.

INTRODUÇÃO

As informações obtidas em relação a Doença de Alzheimer (DA) é que a mesma se caracteriza como uma patologia degenerativa progressiva e que não possui uma cura. (SMITH,1999). De forma científica e simplificada o que ocorre no cérebro de pacientes com DA está relacionado a duas proteínas, a primeira, denominada TAU (TAU hiperfosforilado) localizada no corpo dos neurônios e atuando tanto a condução de impulsos quanto favorecendo a troca de nutrientes e informações entre as células; em paciente com DA a mesma se altera e forma o que é denominado comoovelos neurofibrilares, desencadeando a falência neuronal. A segunda proteína é a beta amiloide (A β) que por um agrupamento extracelular (no encéfalo) gera placas senis, a mesma é transcrita pelo gene APP, localizado no cromossomo de posição 21. (FERREIRA et al., 2013; SMITH, 1999).

É válido ressaltar que a tendencia do Brasil é possuir uma população cada vez mais idosa e correlacionar essa informação ao fato de que desenvolver Doença de Alzheimer tendem a aumentar a partir dos 60 anos. (HARMAM, 1996).

Dados apontam que cerca de 50 milhões de pessoas possuem algum tipo de demência, estando em primeiro lugar a Doença de Alzheimer. Sabendo que a faixa etária é um ponto que pesa para o desenvolvimento desta patologia é preciso também observar a expectativa de vida do brasileiro, o IBGE informa que atualmente esse número está entre os 76,6 anos, dados obtidos do ano de 2019. (ESTADÃO, 2021).

Foi demonstrado que há diversos fatores envolvidos na etiologia da DA, entre eles fatores genéticos e ambientais, contudo o que se destaca influenciando esse, é o alelo E4 do gene da Apolipoproteína E (APOE), ressaltando que o mesmo gera a sinalização de neurotransmissores, atrofia cerebral e alterações neuronais, estando em estudo também a pauta onde busca compreender a relação entre os genes APOE e APP, tendo já em vista que o gene Apolipoproteína E possa vir a favorecer o acúmulo de proteína beta amiloide, e tal acontecimento se torna mais severo quando no código genético do paciente há presença do alelo E4. (ALMEIDA et al., 1995; NAYAK et al., 2014; OJOPI et al., 2004). O gene APOE possui alguns alelos entre eles o E2, este diferente do E4, é um dos fatores responsáveis pela prevenção da DA, porém o mesmo é de existência rara no código genético do Homem. (ALBERTO et al., 2021).

Correlacionar as células da microglia com a DA tem o seu devido peso pois, essas células participam do desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC); da homeostase e de quase todos os distúrbios do SNC, manter o equilíbrio nessa região é o que permite a comunicação direta com neurônios; astrócitos e vasos sanguíneos. (NAYAK et al., 2014). Células da microglia possuem funções similares a dos macrófagos, devido seu papel desenvolvido no SNC, pois quando algum dano é identificado as mesmas alteram sua morfologia podendo desta forma se multiplicar e fagocitar o invasor ou o “erro” detectado. (GOMES et al., 2013).

A população brasileira tende a ter sua expectativa de vida aumentada e conseqüentemente uma sociedade com maior número de idosos. Visto que a Doença de Alzheimer acomete preferencialmente indivíduo idoso é de extrema importância aumentar o campo de pesquisas sobre a demência que mais acomete o ser humano. Sendo válido ressaltar que a DA não apenas prejudica a vida do paciente, mas também de seus familiares. Os custos diretos e indiretos associados à DA são exorbitantes e encontrar um tratamento viável, eficaz e positivo pode representar uma economia de milhões, além de que compreender a doença auxiliara no diagnóstico precoce.

Considerando a importância da Doença de Alzheimer na sociedade, correlacionando a mesma com o crescimento na expectativa de vida do brasileiro e a diversidade de resultados dos possíveis agentes causadores de DA, o objetivo desse trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre os aspectos gerais que envolvem questões genéticas e contornam essa patologia.

METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica sobre características genéticas, que possui caráter amplo e propõe revisar e combinar estudos com diversas abordagens metodológicas, a fim de integrar e sintetizar os resultados.

O trabalho foi dividido em etapas, que auxiliam a conduzir a pesquisa de modo sistemático e claro. A primeira etapa, referiu à elaboração da pergunta norteadora seguida da busca ou amostragem na literatura, utilizando os bancos de dados PubMed; Scielo e Google Acadêmico, estabelecendo critérios de inclusão e exclusão de materiais. Foram selecionados artigos publicados tanto em Português

quanto em Inglês. Para as buscas foram utilizados os descritores Doença de Alzheimer; Proteína β amiloide; Proteína APOE; Proteína TAU; Presenilinas.

DESENVOLVIMENTO

O SNC é responsável por controlar todos os outros sistemas presentes no organismo, possuindo células; nervos e córtex; cada ação e resposta do corpo é de sua responsabilidade. A principal célula que compõe esse sistema é o neurônio, são mais de 100 bilhões dessas células, que como diferencial não são capazes de se multiplicar/regenerar, estas por meio de suas estruturas realizam as sinapses, um efeito de grande importância para a fisiologia humana. (HALL; GUYTON, 2017).

Histologicamente os neurônios são compostos por corpo celular; dendritos, que ficam encarregados de receber os impulsos nervosos enquanto axônios transmitem os mesmos, tanto que os interneurônios não possuem os axônios justamente por terem como função receber informações. Correlacionando axônios sua aglomeração forma massa cinzenta, massa branca é constituída por uma quantidade menor dessa mesma estrutura. (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2017).

O cérebro e a medula são protegidos e nutridos pelo líquido e meninges, sendo esse sistema composto pelo telencéfalo; o diencefalo que é subdividido em quatro regiões; o cerebelo; tronco encefálico; mesencefalo; a ponte e o bulbo. (OLIVEIRA et al.,2015).

O hipocampo é responsável pela memória, sendo este o conceito de reter e armazenar informações, sua divisão se baseia em declarativa e não declarativa, sendo respectivamente a memorização de fatos verídicos e o material presente no subconsciente. A declarativa é retida devido a atuação do hipocampo, danos nessa região pode prejudicar o aprendizado de novas atividades, contudo, lembranças antigas permanecem intactas. (LOMBROSO, 2004).

Memórias declarativas conseguem ser subdividida em curto prazo e longo prazo, de forma simples, alterar uma memória de curto para longo prazo necessita de síntese de proteínas e ativação de genes durante a conexão sináptica. Aumentar intracelularmente a produção de adenosina-monofosfato-cíclico (AMPC) ativa a proteína quinase, assim os genes CREB1 elevam as transcrições RNA que realiza a função de aumentar a conexão sináptica por meio da produção de proteínas específicas. (SILVÉRIO, G.C; ROSAT, R.M, 2006).

A princípio, na DA é possível observar perda de memória evoluindo aos poucos para confusão mental, irritabilidade; agressividade; alterações de humor e danos cognitivos. (RIBEIRO, SIDARTA, 2013).

Um aspecto importante na etiologia da DA é a homeostasia da barreira hematoencefálica (BHE), a qual parece ser afetada, estimulando a liberação de citocinas inflamatórias com posterior redução de fluxo sanguíneo, destruição de sinapse, ativação de micróglia e acúmulo da proteína beta amiloide no endotélio. (FONSECA et al., 2014).

Monson et al., 2014 argumentaram que pacientes com DA apresentam um aumento na quantidade de linfócitos T em comparação a pacientes sem a neurodegeneração, resposta associada a um processo inflamatório.

A etiologia da doença ainda não é clara, mas dois aspectos são extensivamente estudados e parecem estar diretamente envolvidos no aparecimento da doença. A formação das placas senis, que acontece devido ao acúmulo da proteína beta amiloide e o desenvolvimento de novos neurofibrilares por meio do agrupamento da proteína TAU que ocasionam perda neuronal; sináptica; ativação da glia e inflamação. Assim etiologicamente a DA é dividida em dois fatores principais: a cascata amiloide, que correlaciona as proteínas APP e A β e a hipótese colinérgica, onde esses tipos de neurônios e marcadores são reduzidos resultando na queda da colina acetiltransferase e acetilcolinesterase no córtex cerebral. (SERENIKI; VITAL, 2008).

A proteína Beta Amiloide (A β) é originária da proteína precursora amiloide (APP) que após sofrer um processo de clivagem dá origem a mesma. (FALCON et al., 2016).

O acúmulo da A β é a determinação de que o SNC não está mais se desenvolvendo de forma fisiológica, representando um déficit na limpeza do excesso dessa proteína no sistema ou o aumento da produção da mesma; esse excesso pode ocasionar uma neuroinflamação o que reduz permeabilidade da BHE, desta maneira, nutrientes; vitaminas e eletrólitos não se transportam de forma eficaz até o encéfalo. (VIEIRA et al., 2014).

Normalmente pacientes com DA tentem a ter mutações no gene da proteína APP, tal alteração pode desencadear duas hipóteses o aumento na produção da proteína β amiloide e/ou o aumento das chances de ocorrer uma agregação entre estas. (TAKAHASHI et al., 2017).

Na via fisiológica (via não amiloigênica) as clivagem gerados na APP são padronizados sendo a enzima α -secretase responsável por tal ação, o produto dessa via são fibrilas de proteína A β solúveis e consecutivamente não patológicos, contudo, a via amiloigênica (patológica) os atuantes são enzimas de clivagem, denominadas proteína precursora de amiloide do local β 1 (BACE-1) e a γ -secretase, está composta por mais quatro proteínas entre elas a presenilina 2 (PSEN2), estas em conjunto comprometem a ação da clivagem, e passam a gerar fibrilas A β insolúveis e neurotóxicos. (TIWARI et al., 2019).

Outra proteína também mencionada como uma das caudas do desenvolvimento de DA é a TAU, sendo sua principal função promover a ligação, estabilização e associação entre microtúbulos, favorecendo a organização celular e tecidual. (MONTEIRO et al., 2011)

Normalmente a proteína TAU se localiza na região do axônio, patologicamente acumula-se nos dendritos e corpo celular dos neurônios, podendo ser solúvel e insolúvel, sendo a última forma citada a causadora dos novelos neurofibrilares, quando hiperfosforilada. (PAULA et al., 2009).

Sua hiperfosforilação altera os neurônios tanto de forma morfológica quanto funções, de forma fisiológica esta interage com a membrana plasmática dos neurônios, porém a hiperfosforilação afeta o transporte intraneuronal o que acaba deletando alguns processos celulares, o que modifica o transporte axonal, fatores vitais e importantes para manutenção da homeostase neuronal. (JOSVIK et al., 2015).

Como mencionado anteriormente a apolipoproteína E (APOE) também influencia no desenvolvimento da doença de Alzheimer, sua função fisiológica se baseia na ligação entre o colesterol de baixa e muito baixa densidade, sendo respectivamente LDL e VLDL. (NASCIMENTO et al., 2012).

A mesma possui três principais alelos sendo e2; e3 e e4, estes originam as isoformas APOE E2; APOE E3 e APOE E4. (RALL et al., 1982). Sua relação com DA é pelo fato que essa proteína, atuando no cérebro, tem como função remover placas nocivas que são formadas, contudo dependendo da isoforma que o indivíduo possua no seu gene essa ação será mais ou menos eficaz. (Alzheimer's Organization, 2022).

A diferenciação desses alelos citados é por meio de pequenas alterações no gene, denominado como polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs), sendo, os

polimorfismos rs7412 e rs429358 os supracitados, respectivamente. (GARRETT DUNLAP, 2020).

A isoforma APOE E2 é uma versão mais rara no organismo, porém indivíduos que possuem tem risco diminuídos de desenvolver DA devido sua alta eficácia na remoção das placas, estando associada a multiplicação da proteína β amiloide e a queda dos níveis de proteína TAU. (GOLDBERG; HUEY; DEVANAND., 2020). APOE E3 é a versão da proteína mais comum no gene, sua eficácia é considerada positiva para o organismo em relação a renovação das placas cerebrais nocivas. A apolipoproteína E4 possui uma atuação baixa em relação a remoção das placas, desta forma, indivíduos com o genótipo em questão possuem chances aumentadas de ser diagnosticados com DA. (GARRETT DUNLAP, 2020; Alzheimer's Organization,2022).

As proteínas presenilinas (PSEN1 e PSEN2) possui correlação com a DA devido sua ação associada a proteína APP, a PSEN1 está ligada a inflamação que ocorre com as placas amiloides tendo impacto no processo de apoptose, enquanto a PSEN2 atua na neurodegeneração, essas proteínas também possuem relação com o desencadeamento da DA precoce. (LUCATELLI et al., 2009)

A proteína com maior destaque é a PSEN1, contudo, ambas estão envolvidas na formação da subunidade γ -secretase, que por sua vez, está envolvida na ação da proteína β amiloide. (LANOISELÉE et al.,2017). As presenilinas em conjunto com APP podem ser consideradas causas patogênicas para DA autossômica dominante (ADAD), porém, nenhuma conclusão foi definitiva, alguns estudos associam as proteínas supracitadas aos níveis extracelulares para $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$. (HAASS et al., 1994; HAASS et al., 1995; SUN et al., 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As causas da Doença de Alzheimer, por mais que não seja uma patologia descoberta recentemente, ainda são um mistério para os pesquisadores, várias proteínas estão envolvidas na formação dos novos neurofibrilares e das placas nocivas, mas suas reais ações ainda não foram determinadas.

O diagnóstico ainda não é certo, mas técnicas biomoleculares; exames de imagem; testes cognitivos, biópsias do tecido cerebral podem ser associados para o auxílio do laudo clínico.

Um dos maiores desafios é o tratamento, a doença de Alzheimer não possui uma cura e os tratamentos ainda estão em estudos, pesquisas mostram que uma via bastante eficiente vista se baseia na aplicação da proteína APOE 2 pela sua alta capacidade em evitar a formação destas placas nocivas ao cérebro, contudo os progressos feitos não são seguros e suficientes para aplicar nos pacientes. Além dos desafios mencionados é importante destacar que a DA possui a capacidade de se correlacionar com outras patologias, como doenças cardíacas e Síndrome de Down, devido a localização da proteína APOE, desta forma o diagnóstico se torna mais complexo.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Rita; GONÇALVES, Manuel. ASPECTOS NEUROQUÍMICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER. **ACTA Médica Portuguesa**, Serviço de Neurologia. Hospital de Santo Antonio dos Capuchos, vol.8, pág. 567-572, Lisboa, 1995.

Alzheimer's Organization. **THE ALZHEIMER'S ORGANIZATIONS**. Disponível em: <<https://www.alzheimersorganization.org/alzheimers-gene-apoe4>> Acesso em: 02 de maio de 2022.

ESTADÃO. IBGE DIZ QUE MORTES POR COVID-19 SERÃO INCORPORADAS EM PRÓXIMA PESQUISA. novembro, 2021.

FALCON, A; CUKIERMAN, D, S; HAUSER-DAVIS, R.A; REY, N.A. DOENÇA DE ALZHEIMER: HIPÓTESES ETIOLÓGICAS E PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO. **Quím. Nova**, jan, 2016.

FERREIRA, DHUANI CLARO; CATELAN-MAINARDES, SANDRA CRISTINA. DOENÇA DE ALZHEIMER: COMO IDENTIFICAR, PREVENIR E TRATAR. **Encontro Internacional de Produção Científica (VIII EPCC)**, outubro, 2013.

FONSECA, A, C, C *et al*. THE IMPACT OF MICROGLIAL ACTIVATION ON BLOOD-BRAIN BARRIER IN BRAIN DISEASES. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, Rio de Janeiro, novembro, 2014.

GARRETT DUNLAP, B.S. APOE – What can it tell about your Alzheimer's risk?. **Science, NEBULA GENOMICS**, jul, 2020. Disponível em: <<https://nebula.org/blog/apolipoprotein-e-apoe/>> Acesso em: 12 de maio de 2022.

GOLDBERG, T.E; HUEY, E, D; DEVANAND, D, P. ASSOCIATION OF APOE E2 GENOTYPE WITH ALZHEIMER'S AND NON-ALZHEIMER'S NEURODEGENERATIVE PATHOLOGIES. **Nat Commun**, sep, 2020.

GOMES, Flávia Carvalho Alcantara; TORTELLI, Vanessa Pereira; DINIZ, Luan. GLIA: DOS VELHOS CONCEITOS ÀS NOVAS FUNÇÕES DE HOJE E AS QUE AINDA VIRÃO. **Estudos Avançados** 27 (77), 2013.

HAASS, C; HUNG A, Y; SELKOE D, J; TEPLow, D, B. MUTAÇÕES ASSOCIADAS A UM LÓCUS PARA DOENÇA DE ALZHEIMER FAMILIAR

RESULTAM EM PROCESSAMENTO ALTERNATIVO DO PRECURSOR DA PROTEÍNA BETA AMILOIDE. **J. Biol. Chem**, pág. 17741-17748, 1994.

HAASS, C; LEMERE C, A; CAPELL, A; CITRON, M; SEUBERT, P; SCHENK, D; LANNFELT, L; SELKOE, D, J. A MUTAÇÃO SUECA CAUSA A DOENÇA DE ALZHEIMER PRECOCE POR DECOTE BETA-SECRETASE DENTRO DA VIA SECRETASE. **Nat. Med**, pág. 1291-1296, 1995.

HALL, J.E; GUYTON, A.C. GUYTON & HALL TRATADO DE FISIOLOGIA MÉDICA. Ed. 13, cap 46, Rio de Janeiro, **Elsevier**, 2017.

HARMAN, D. A HYPOTHESIS ON THE PATHOGENESIS OF ALZHEIMER'S DISEASE. **Ann NY**, 786:152, 1996.

JOSVIK, N, D; BATISTELA, M, S; SIMÃO-SILVA, D, P; BONO, G, F; FURTADO-ALLE, L. REVISÃO DOS PRINCIPAIS GENES E PROTEÍNAS ASSOCIADAS À DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL TAU-POSITIVA. **Rev. bras. geriatr. Gerontol**, jan-mar, 2015.

JUNQUEIRA & CARNEIRO. HISTOLOGIA BÁSICA - TEXTO E ATLAS. Guanabara Koogan, 13ª edição, jun, 2017.

LANOISELÉE, H, M *et al.* APP, PSEN1, AND PSEN2 MUTATIONS IN EARLY-ONSET ALZHEIMER DISEASE: A GENETIC SCREENING STUDY OF FAMILIAL AND SPORADIC CASES. **PLoS Med**, mar, 2017.

LOMBROSO, Paul. Aprendizado e Memória. **Braz. J. Psychiatry**, setembro, 2004.

LUCATELLI, J, F; BARROS, A, C; MALUF, S, W; ANDRADE, F, M. INFLUÊNCIA GENÉTICA SOBRE A DOENÇA DE ALZHEIMER DE INÍCIO PRECOCE. **Rev Psiquiatr. Clin.**, pág 25-30, 2009.

MONSON, N. L; IRLANDA, S. J; LIGOCKI, A. J; CHEN, D; ROUNDS, W. H; LI, M *et al.* INFLAMAÇÃO ELEVADA DA SNC EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER PRÉ-CLÍNICO. **Cereb. Metab de Fluxo sanguíneo**, 34, 30-33, 2014.

MONTEIRO, M, R; KANDRATAVICIUS, L; LEITE, J, P. O PAPEL DAS PROTEÍNAS DO CITOESQUELETO NA FISIOLOGIA CELULAR NORMAL E EM CONDIÇÕES PATOLÓGICAS. **J Epilepsy Clin Neurophysiol**, pág 17-23, 2011.

NASCIMENTO, T, B, R; GLANER, M, F; NÓBREGA, O, T. INFLUÊNCIA DO GENE DA APOLIPOPROTEÍNA-E SOBRE A RELAÇÃO PERFIL LIPÍDICO, ATIVIDADE FÍSICA E GORDURA CORPORAL. **Rev. bras. cineantropom. desempenho hum**, 2012.

NAYAK, Debasis; ROTH, Theodore. L; McGAVERN, Dorian.B. MICROGLIA DEVELOPMENT AND FUNCTION. **National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Annu Rev Immunol**, vol. 32, pág. 367-402, Bethesda, 2014.

OJOPI, Elida P. Benquique; BERTONCINI, Alexandre Bruno; NETO, Emmanuel Dias. APOLIPOPROTEÍNA E E A DOENÇA DE ALZHEIMER. **Arch. Clin. Psychiatry**, São Paulo, 2004.

OLIVEIRA, Aline de Albuquerque; NETO, Francisco Herculano Campos. ANATOMIA E FISILOGIA: A INCRÍVEL MÁQUINA DO CORPO HUMANO. Fortaleza: **EdUECE**, 2015.

PAULA, V, J, R; GUIMARÃES, F, M; FORLENZA, O, V. PAPEL DA PROTEÍNA TAU NA FISIOPATOLOGIA DA DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL. **Arch. Clin. Psychiatry**, São Paulo, 2009.

RIBEIRO, Sidarta. TEMPO DE CÉREBRO. **Neurociência Estudos Avançados**, 2013.

SERENIKI, A; VITAL, M, A, B, F. A DOENÇA DE ALZHEIMER: ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E FARMACOLÓGICOS. **Revista Psiquiatra**, Rio Grande do Sul, 2008.

SILVÉRIO, G.C; ROSAT, R.M. MEMÓRIA DE LONGO PRAZO: MECANISMOS NEUROFISIOLÓGICOS DE FORMAÇÃO. **Revista Médica Minas Gerais**, pág 219 – 223, 2006.

SMITH, Marilia de Arruda Cardoso. DOENÇA DE ALZHEIMER. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, vol.21, outubro, 1999.

SUN, L; ZHOU, R; YANG, G; SHI, Y. ANÁLISE DE 138 MUTAÇÕES PATOGÊNICAS EM PRESENILINA-1 NA PRODUÇÃO IN VITRO DE PEPTÍDEOS ABETA42 E ABETA40 POR GAMA-SECRETASE. **Proc. Natl. Acad. Sci. U**, 2017.

TAKAHASHI, R.H; NEGAO, T; GOURAS, G.K. FORMAÇÃO DE PLACAS E ACÚMULO INTRANEURONAL DE B-AMILÓIDE NA DOENÇA DE ALZHEIMER. **Sociedade Japonesa de Patologia e John Wiley & Sons Austrália**, Ltd, abril, 2017.

TIWARI, S; ATLURI, V; KAUSHIK, A *et al.* ALZHEIMER'S DISEASE: PATHOGENESIS, DIAGNOSTICS, AND THERAPEUTICS. **Int J Nanomedicina**, pág. 5541–5554, jul, 2019.

VIEIRA, G.D; ALVES, T.C; YAMAGISHI, A.Y *et al.* A DEPOSIÇÃO DE PEPTÍDEO BETA-AMILOIDE E AS ALTERAÇÕES VASCULARES PRESENTES NA DOENÇA DE ALZHEIMER. **J. Health BioSci**, novembro, 2014.