



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE
JOAQUIM VENÂNCIO

Rayssa Rodrigues Raposo

ASSOCIAÇÃO DO ALPHAPERPEVIRUS HUMANO 1 COM OS DETERMINANTES
GENÉTICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER: uma revisão da literatura

Rio de Janeiro

2022

Rayssa Rodrigues Raposo

ASSOCIAÇÃO DO ALPHAHERPESVIRUS HUMANO 1 COM OS DETERMINANTES
GENÉTICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER: uma revisão da literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola
Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação
Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) como requisito
parcial para aprovação no Curso Técnico em
Biotecnologia

Orientador(a): Fernanda de Oliveira Bottino

Coorientador(a): Jéssica Vasques Raposo Vedovi

Rio de Janeiro

2022

Rayssa Rodrigues Raposo

ASSOCIAÇÃO DO ALPHAHERPESVIRUS HUMANO 1 COM OS DETERMINANTES
GENÉTICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER: uma revisão da literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio –
Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) como
requisito parcial para aprovação no Curso Técnico
em Biotecnologia

Aprovado em 23/ 11 /2022

BANCA EXAMINADORA

Arthur Daniel Rocha Alves
Tiago Savignon Cardoso Machado

*Dedico este trabalho a todos aqueles a quem essa
pesquisa possa ajudar de alguma forma.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, às minhas orientadoras, Fernanda de Oliveira Bottino e Jéssica Vasques Raposo Vedovi, por todos os conselhos e ideias compartilhadas, por estarem sempre tão disponíveis e dispostas a ajudar. Levarei comigo todas as coisas que aprendi com vocês, obrigada por fazerem parte da minha formação acadêmica e pessoal de forma tão potente.

Um agradecimento especial ao Gabriel Silva de Souza, meu melhor amigo, meu ombro nos dias de desespero e, nas horas vagas, meu co-orientador. Por todo o suporte, pelas noites me ajudando a escrever, pelos abraços quando eu queria desistir, por tudo que você fez e faz por mim, muito obrigada! Sem você não sei se esse projeto existiria e, caso sim, o caminho certamente teria sido mais difícil.

“A inquietude é o estímulo essencial à pesquisa científica.”

(Anderson Vailati Ritzmann)

RESUMO

O *Alphaherpesvírus Humano 1* (HSV-1), causador da herpes labial, possui característica de latência em células neurais e de causar lesões e mortes celulares durante os períodos de reativação. Estudos apontam uma possível relação entre o HSV-1 e a Doença de Alzheimer (DA), responsável pelo comprometimento cognitivo causado pela perda sináptica. Assim, nosso objetivo foi estudar essa possível relação com foco nos fatores genéticos implicados, através de revisão da literatura científica. Estudos relataram que a infecção pelo HSV-1 ativa mecanismos diversos que podem causar danos cerebrais semelhantes aos vistos em pacientes com DA, como déficits sinápticos e de memória causados pelo acúmulo de placas beta amiloides (A β s). Através de estudos de associação genômica ampla (GWAS) foram identificados mais de 40 genes de suscetibilidade da DA que se relacionam com a entrada e o transporte viral intracelular, infectividade viral, ciclo de replicação e outros mecanismos do HSV-1. Além disso, foi vista uma correlação entre a infecção pelo HSV-1 e o alelo ϵ 4 da apolipoproteína E - conhecido por ser um fator de risco para a patologia da DA que atua como um acelerador de apoptose, promovendo o início precoce da doença -, relacionado à recorrentes casos de herpes labial em humanos.

Palavras-chave: HSV-1; Doença de Alzheimer; Genética; APOE.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

250HC - 25-hidroxicolesterol;
A2M - Alfa-2-macroglobulina;
AAC - Angiopatia amilóide cerebral;
AICD - Domínio intracelular de APP;
APBB1-3 - Proteínas adaptadoras Fe65;
APOE - Apolipoproteína E;
ApoE- ϵ 4 - Alelo ϵ 4 da apolipoproteína E;
APP - Proteína precursora de amilóide;
A β s - Beta amiloides;
cAMP - Monofosfato cíclico de adenosina
CH25H - Gene colesterol 25-hidroxilase;
CLU - Clusterina;
CMV - Citomegalovírus;
CR1 - Receptor de complemento 1;
CREB - Elemento de resposta ao cAMP;
CRM1 - Receptor de exportação nuclear da região cromossômica 1;
CTC - Complexo Terminal do Complemento;
DA - Doença de Alzheimer;
dsDNA - DNA de fita dupla;
EBV - Vírus Epstein-Barr;
FAD - DA familiar;
gB - Glicoproteína B;
gC - Glicoproteína C;
gD - Glicoproteína D;
GSK3 - Glicogênio sintase quinase 3;
GWAS - Estudos de associação genômica ampla;
HCF1 - Fator-1 da célula hospedeira;
HHV-6B - *Betaherpesvírus Humano 6A*;
HHV-6A - *Betaherpesvírus Humano 6A*;

HHV-7 - *Betaherpesvírus Humano 7*;
HHV-8 - *Gamaherpesvírus Humano 8*;
HSE - Encefalite por herpes simplex;
HSPG - Heparina proteoglicano sulfato;
HSV-1 - *Alphaherpesvírus Humano 1*;
HveB - Molécula de adesão entrada-B do HSV;
IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística;
IgM - Imunoglobulina M;
IL-1 β - Interleucina-1 β ;
IL-4 - Interleucina-4;
LAT - Transcrição associada à latência;
LATs - Genes transcritos associados à latência;
LOAD - Doença de Alzheimer de início tardio;
LRPICD - Receptor de lipoproteína LRP1;
M6PR - Receptor de Manose-6-fosfato;
MAC - Complexo de ataque à membrana;
miRNA - microRNAs;
NC-2 - Nectina-2;
NFTs - Emaranhados neurofibrilares intracelulares;
PET - Tomografia por emissão de pósitrons;
PICALM - Proteína de montagem de clatrina de ligação a fosfatidilinositol;
PKA - Proteína quinase A;
POU2F1 - Fator de transcrição oct-1;
pTau - Proteína Tau hiperfosforilada;
PVRL-2 - Poliovírus relacionado ao receptor-2;
SAD - Doença de Alzheimer esporádica;
SNC- Sistema nervoso central;
SNPs - Polimorfismos de nucleotídeo único;
TFCP2 - Fator de transcrição CP2;
TG - Gânglio Trigeminal;
UV - Ultravioleta;

VZV - Vírus da Varicela Zoster;

XPO1 - Exportina 1;

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Esquema representativo da estrutura do HSV.....	14
Figura 2 - Representação esquemática da infecção aguda e latente do vírus herpes simplex-1 (HSV-1) em humanos.....	20

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estratégias de busca para o levantamento bibliográfico.....	19
Quadro 2 - Resumo dos genes implicados na relação HSV-1 e DA e seus respectivos papéis nessa relação.....	30

SUMÁRIO

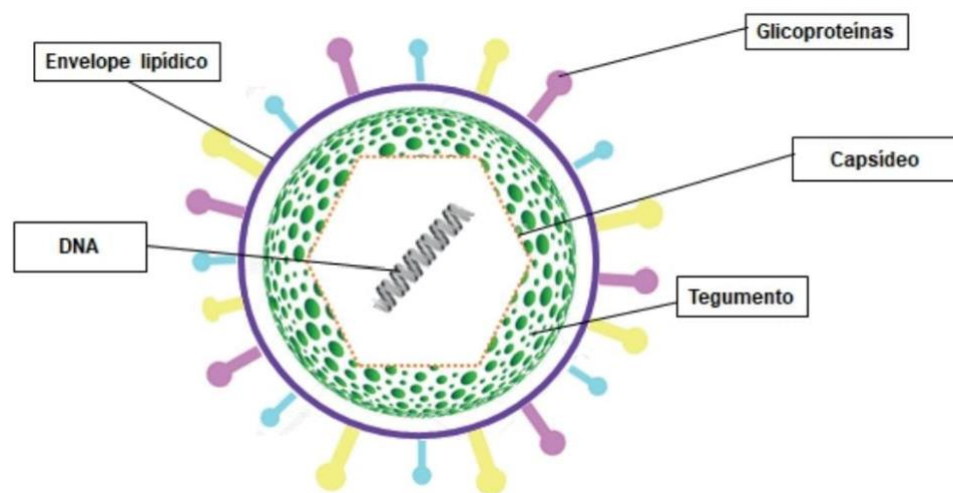
1. INTRODUÇÃO	14
1.1. JUSTIFICATIVA	16
2. OBJETIVOS	18
2.1. OBJETIVO GERAL	18
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3. METODOLOGIA	19
4. REVISÃO DA LITERATURA	20
4.1. PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA DE ALZHEIMER E DO HSV-1 RELEVANTES PARA EXPLICAR A ASSOCIAÇÃO DOS DOIS	20
4.2. FATORES GENÉTICOS RELACIONADOS A ASSOCIAÇÃO HSV-1 E DA	24
4.3. INFLUÊNCIA DA APOLIPOPROTEÍNA E (APOE), COM ÊNFASE NO ALELO $\epsilon 4$, NO DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER	31
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36

1. INTRODUÇÃO

O *Alphaherpesvírus Humano 1* (HSV-1 ou HHV-1) é um vírus neurotrópico de DNA de fita dupla (dsDNA) do gênero *Simplexvirus*, pertencente à família *Herpesviridae* que se divide em três subfamílias: *Alfaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* e *Gamaherpesvirinae*. Na *Alfaherpesvirinae* encontramos o *Alphaherpesvírus Humano 1* e 2, além do vírus da Varicela Zoster (VZV); dentre os membros da subfamília *Betaherpesvirinae* estão o Citomegalovírus (CMV), o *Betaherpesvírus Humano 6A* (HHV-6A), *Betaherpesvírus Humano 6B* (HHV-6B) e *Betaherpesvírus Humano 7* (HHV-7); na subfamília *Gamaherpesvirinae* temos o vírus *Epstein-Barr* (EBV) e o *Gamaherpesvírus Humano 8* (HHV-8) (SANTOS *et al.*, 2012).

O HSV-1 é formado por uma molécula de DNA envolta por um capsídeo icosaédrico, tegumento de 26 proteínas virais e estrutura fibrilar, além do envelope constituído de bicamada lipídica, como mostra o esquema da figura 1. O vírus infecta as células neurais sensoriais periféricas e é conduzido para as células nervosas pelo transporte axonal retrógrado e, durante a vida, instaura períodos de latência no gânglio trigeminal (TG) (BALL *et al.*, 2001; SANTOS *et al.*, 2012; PERSE, 2015).

Figura 1 - Esquema representativo da estrutura do HSV



Fonte: PERSE, 2015

O HSV-1 utiliza os mecanismos das células para se reproduzir e, uma vez no interior celular, pode provocar uma infecção primária, manifestando sintomas em diversos graus e tipos, ou se estabelecer no citosol como um episoma¹, entrando em estado de dormência (SANTOS *et al.*, 2012). Após a infecção, o vírus reside nos gânglios trigêmeos, no sistema nervoso periférico, onde, periodicamente, ocorrem eventos de reativação, podendo ser causados por episódios de imunossupressão, estresse, inflamação, alterações hormonais, ou intensa exposição à luz UV, gerando danos acumulativos. Entre os infectados, 20-40% apresentam nas suas manifestações clínicas lesões, vesículas nos lábios, também conhecido como herpes labial, enquanto os outros permanecem assintomáticos. Quando ativa, a infecção pelo HSV-1 causa alterações que levam à lesão de neurônios e diversas células do cérebro, chegando a causar morte celular.

Segundo o Ministério da Saúde, na maioria dos casos o contato com o vírus ocorre na infância, mas a doença geralmente não se manifesta no momento do primeiro contato. É mais comum que a doença se manifeste nos lábios e na região genital, mas as lesões podem aparecer em qualquer local da pele. Os sintomas se iniciam com coceira e ardência na região, seguido da formação de pequenas bolhas ou úlceras, deixando o local inchado e avermelhado. Após o rompimento das bolhas é liberado um líquido altamente infeccioso, sendo a fase com maior risco de transmissão. Por fim, as feridas secam e começam a cicatrizar, podendo levar de 5 a 10 dias para o fim dos sintomas. Não há cura para a herpes, mas o Ministério da Saúde reforça a importância de lavar constantemente as mãos para evitar a transmissão para outras pessoas e para outras áreas do seu corpo, além de evitar beijar ou ter relações sexuais, dependendo do local das lesões (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Os danos cerebrais causados pela infecção pelo HSV-1 se assemelham em pontos característicos da doença de Alzheimer (DA), ambos podem causar morte celular e causam danos irreversíveis. A doença de Alzheimer é patologicamente caracterizada pela presença de emaranhados neurofibrilares, fios de neurópilos e placas amiloide- β ($A\beta$) em proporções suficientes para causar demência, além de neurites distróficas com proteína tau hiperfosforilada. A progressão neurodegenerativa da DA está diretamente relacionada ao desequilíbrio entre as taxas de produção, agregação e depuração de $A\beta$, visto que, oligômeros formados pelo acúmulo anormal

¹ Molécula de DNA extracromossômica.

de A β são tóxicos e causam danos sinápticos como: falência lisossomal, disfunção mitocondrial e alterações nos receptores de glutamato. Dentre as características neuropatológicas da DA, uma das mais comuns é o comprometimento cognitivo, causado pela perda sináptica no sistema límbico e no neocórtex (CREWS e MASLIAH, 2010).

Na década de 1980 foi sugerida pela primeira vez, através dos trabalhos de Ball (1982) e Gannicliffe (1986), a possibilidade do HSV-1 ter papel na doença de Alzheimer. A proposta foi reconhecida posteriormente, após a descoberta de DNA de HSV-1 de forma latente no cérebro de idosos saudáveis e nos acometidos pela DA. Enquanto o HSV-1 estava presente em grande proporção no cérebro de idosos, no cérebro de pessoas mais jovens era menos frequente, sugerindo que o HSV-1 penetra nas células do cérebro em idades mais avançadas, quando o sistema imunológico se encontra mais fragilizado (ITZHAKI *et al.*, 1997).

Um dos fatores de risco conhecidos para DA esporádica é o envelhecimento, além dele tem-se o gene APOE, codificador da apolipoproteína E. O polimorfismo genético no gene APOE, o alelo e4, também se mostrou como um fator de risco, podendo aumentar em três vezes o risco de desenvolver DA, ou em até 12 vezes se for portador de dois alelos APOE e4. Existem diversos outros fatores de risco genéticos para DA, que quando combinados com certos fatores ambientais podem aumentar a suscetibilidade à doença (SERRANO-POZO, 2019). Nesta revisão iremos discutir a possível relação causal entre o HSV-1 e a doença de Alzheimer, dando enfoque aos aspectos genéticos implicados nessa possível relação.

1.1. JUSTIFICATIVA

De acordo com a Alzheimer's Association (2018), mais de 1 milhão de pessoas possuem algum tipo de demência em todo o mundo, sendo a DA correspondente a aproximadamente 70% dos casos. Em média, uma pessoa diagnosticada com Alzheimer pode viver de 4 a 8 anos após o diagnóstico, passando pelos três estágios da doença: estágio inicial ou leve, onde a pessoa começa a ter lapsos de memória; estágio intermediário, em que o paciente apresenta maiores sintomas de demência devido aos danos cerebrais em avanço; e doença de Alzheimer grave, onde a pessoa pode perder o controle de seus movimentos e ter dificuldade em se comunicar, havendo episódios de

perda de consciência, além de ser a fase em que se apresenta maior vulnerabilidade a infecções, necessitando de assistência diária.

Segundo o IBGE (2018), a população com 60 anos ou mais cresceu 16% entre 2012 e 2016, o que influencia diretamente no aumento de casos de pacientes com DA. Não só os casos de DA contam com altos índices, mas também as taxas de infecção por HSV-1 seguem crescendo subitamente, chegando à estimativa de que 67% das pessoas com menos de 50 anos em todo o mundo estejam infectados pelo HSV-1. Já foi proposto em novas pesquisas que portadores do alelo APOE-e4 infectados pelo HSV-1 têm probabilidade 12 vezes maior de desenvolver a DA (ITZHAKI, 2014). Através desses dados, nota-se a grande importância de estudos acerca dos possíveis fatores de risco e marcadores genéticos implicados no desenvolvimento da DA. Além de serem doenças sem cura, seus respectivos tratamentos custam bilhões de reais todo ano, reforçando a necessidade de maiores informações acerca de sua causa e novos tratamentos.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Estudar a possível relação causal do Alphaherpesvirus Humano 1 (HSV-1) com a doença de Alzheimer, dando ênfase aos fatores genéticos implicados nesta relação.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Identificar as principais características da doença de Alzheimer e do vírus da Herpes, bem como sua patogênese, visando analisar a possível associação entre ambos.
- 2) Elucidar os fatores genéticos envolvidos e compreender a importância dos mesmos nessa possível relação.
- 3) Descrever a Apolipoproteína E (APOE), com ênfase no alelo e4, tendo em vista a compreensão da sua influência no desenvolvimento da doença de Alzheimer.

3. METODOLOGIA

Este trabalho baseou-se em uma abordagem qualitativa e usou como estratégia de pesquisa a revisão bibliográfica por meio da busca na base de dados PubMed, Scielo e Springer, tendo como referência as palavras-chave: Herpesvirus, Alzheimer, HSV-1 e apoE (Quadro 1).

Quadro 1 - Estratégias de busca para o levantamento bibliográfico

Estratégia de pesquisa	Total de artigos
Herpesvirus AND Alzheimer AND HSV-1	42
HSV-1 AND Alzheimer AND apoE	3
Total	45

Fonte: autoria própria

Após a pesquisa dos artigos, foi feita uma seleção dos trabalhos com base na leitura dos títulos e do resumo, a fim de identificar aqueles que se encaixavam na proposta desta monografia.

A análise do material empírico buscou responder, com base nos artigos selecionados, a seguinte pergunta norteadora: *“Qual a associação do Alphaherpesvirus humano 1 com os determinantes genéticos da doença de Alzheimer?”*.

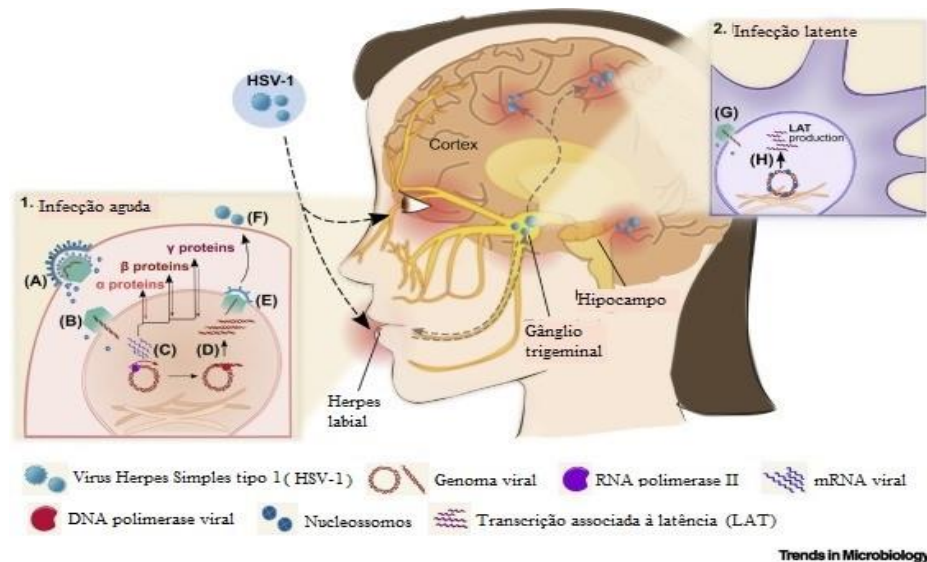
4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1. PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA DE ALZHEIMER E DO HSV-1 RELEVANTES PARA EXPLICAR A ASSOCIAÇÃO DOS DOIS

O *Alphaherpesvírus Humano 1* (HSV-1), também conhecido como vírus herpes simplex 1, consiste em um vírus de DNA linear de fita dupla envolto em um capsídeo icosaédrico cercado pelo tegumento e pelo envelope viral, onde se tem presentes diversas proteínas e glicoproteínas virais. Essas 26 proteínas são importantes para a manutenção do ciclo de replicação viral, incluindo o transporte do genoma viral para o interior das células do hospedeiro (KUKHANOVA, KOROVINA e KOCHETKOV, 2014).

A glicoproteína viral B (gB) e a glicoproteína C (gC) participam na ligação do vírus ao receptor de heparina proteoglicano sulfato (HSPG) na célula hospedeira. Após a replicação primária nas células epiteliais, o HSV-1 avança para os neurônios periféricos com a fusão de membranas virais e celulares, mediado pela integração entre a glicoproteína gD e nectina-1, geralmente nos terminais axônicos das células neurais do gânglio trigeminal periférico, como mostra o esquema da Figura 2 (MARCOCCI *et al.*, 2020).

Figura 2 - Representação esquemática da infecção aguda e latente do vírus herpes simplex-1 (HSV-1) em humanos



Legenda: Infecção aguda - (A) O vírus HSV-1 penetra na célula epitelial através da fusão do envelope viral com a membrana plasmática, liberando no citoplasma as proteínas do tegumento e o genoma viral linear presente no capsídeo. (B) O capsídeo utiliza os microtúbulos como transporte para chegar aos nucleoporos e liberar seu material genético no núcleo. (C) Depois de inserido no núcleo, o genoma circulariza e começa a transcrever os genes α , β e γ . (D) Após a produção das proteínas α e β e DNA polimerase viral, a replicação do DNA é iniciada, estimulando a produção de proteínas γ , que fazem parte da formação do capsídeo e do vírion. (E) No capsídeo, através das membranas nucleares, retículo endoplasmático e/ou vesículas trans-Golgi, brota o nucleocapsídeo para formar um vírion envelopado. (F) Liberação das novas partículas virais. Infecção latente - (G) o corpo celular neuronal nos gânglios sensoriais é afetado pelo capsídeo do HSV-1, que é transportado por transporte axonal retrógrado ao nucleoporo. O DNA viral circulariza e é montado com o nucleossomo no núcleo, fazendo com que a transcrição do genoma viral seja silenciada pela célula hospedeira (H), exceto pelos genes de transcrição associada à latência (LAT).

Fonte: MARCOCCI *et al.*, 2020

Através do transporte axonal retrógrado os capsídeos chegam aos neurônios ganglionares e estabelecem latência no gânglio trigeminal. Durante a latência, o material genético do HSV-1 é cromatizado com histonas heterocromáticas, onde é expresso apenas um subconjunto de genes virais. Os genes expressos em maior quantidade são os transcritos associados à latência (*LATs*), além de serem produzidos vários microRNAs (miRNA) que, em conjunto, reprimem a replicação viral e contribuem para a estimulação da reativação viral e inibição da apoptose (KRAUSE, *et al.*, 1988). Diversos fatores incluindo estresse emocional, febre, exposição à radiação ultravioleta (UV), alterações hormonais e imunossupressão, podem reativar o vírus latente e afetar diretamente as células neurais infectadas pelo HSV-1 ou até as células não neuronais circundantes, estimulando o acúmulo de fatores de transcrição do hospedeiro e proteína do tegumento transativador viral VP16 (MARCOCCI *et al.*, 2020; UMBACH *et al.*, 2008).

Embora a reativação possa ser assintomática, a liberação de capsídeos, glicoproteínas virais e até vírions completos no eixo axonal pode dar origem a bolhas na mucosa orolabial, feridas e úlceras no local da infecção primária (SALEH, YARRARAPU, SHARMA, 2021). Dentre as consequências da replicação viral no sistema nervoso tem-se a encefalite por herpes simplex (HSE), uma doença cerebral inflamatória grave que chega a causar até 70% de mortalidade em pacientes não tratados, sendo a infecção primária por HSV-1 e a reativação de HSV-1 responsáveis, respectivamente, por um terço e dois terços dos casos de HSE (GNANN JR. e WHITLEY, 2017). Estudos indicam que repetidas infecções cerebrais por HSV-1 causam efeitos cumulativos que

podem resultar em danos neurais similares aos vistos em distúrbios degenerativos, como as placas amilóides geradas pelo acúmulo progressivo de peptídeos beta amilóide (A β), proteína Tau hiperfosforilada e citocinas pró-inflamatórias IL-6 e IL-1 β , que são biomarcadores moleculares da doença de Alzheimer (DA) (MARCOCCI *et al.*, 2020).

Uma das características da DA é o comprometimento progressivo das funções cognitivas, sendo a memória a mais afetada, além do declínio cognitivo e deterioração do controle emocional (MARCOCCI *et al.*, 2020). Pacientes acometidos pela DA apresentam agregados insolúveis de peptídeos beta amilóide no exterior da célula e emaranhados neurofibrilares intracelulares (NFTs) de proteína Tau hiperfosforilada (pTau) (PASCOAL *et al.*, 2016). Uma pequena porcentagem dos casos de DA familiar (FAD) é causada pelas mutações genéticas na proteína precursora de amilóide (APP) e proteínas presenilina. Contudo, a maioria dos casos são esporádicos (SAD) e crê-se que envolvam fatores ambientais ainda não identificados (MARCOCCI *et al.*, 2020).

As placas amilóides são consequência do acúmulo de agregados de peptídeos beta amiloides (A β s) gerados a partir da clivagem amiloidogênica da APP. Na via não amiloidogênica, a α -secretase cliva a APP na região do peptídeo A β e o fragmento C-terminal é processado posteriormente pela γ -secretase. Na via amiloidogênica o processamento seguido por β - e γ -secretases produz peptídeos A β , principalmente A β 40 e A β 42, possuindo respectivamente 40 e 42 aminoácidos. A produção de A β apoia a função sináptica, porém desequilíbrios na produção e depuração resultam em aumentos descontrolados dos níveis de A β , formando agregados neurotóxicos de A β . O acúmulo de oligômeros está diretamente relacionado aos déficits sinápticos e de memória, além de ativar micróglia e astrócitos, estimulando a produção de espécies reativas de oxigênio e citocinas, causando neuroinflamação e danos neuronais. (PASCOAL *et al.*, 2016; GULISANO *et al.*, 2018; MARCOCCI *et al.*, 2020)

Os NFTs são formados a partir da agregação da proteína do citoesqueleto Tau. Em indivíduos saudáveis a Tau ativa e estabiliza os microtúbulos, além de modular a estrutura e função sináptica e o transporte axonal. A Tau sofre diversas modificações como fosforilação, glicosilação, nitratação, metilação e clivagem proteolítica, levando a alterações que prejudicam a capacidade da mesma se associar aos microtúbulos em doenças neurodegenerativas (MI e JOHNSON, 2006; LIU

et al., 2004; COHEN *et al.*, 2013; MARTIN, LATYPOVA, TERRO, 2011). Evidências sugerem que os oligômeros A β e fosfo Tau são determinantes da fisiopatologia da DA (PUZZO *et al.*, 2017).

Baseado na capacidade potencial do HSV-1 se mover das células neurais do gânglio trigeminal periférico para regiões mais afetadas na DA, foi proposto um papel para a infecção pelo HSV-1 na patogênese da DA. Estudos *post-mortem* detectaram HSV-1 de forma latente em amostras de pacientes com DA e controles saudáveis (JAMIESON *et al.*, 1991), e apresentaram uma correlação entre a infecção por HSV-1 e o alelo ϵ 4 da apolipoproteína E (ApoE- ϵ 4), um fator de risco conhecido para a DA, relacionado à incidência recorrente de herpes labial em humanos (ITZHAKI *et al.*, 1997). Análises moleculares e de bioinformática relataram aumento de carga viral em pacientes com DA *versus* controles, além de correlação entre alterações relacionadas à DA na expressão gênica e o aumento da expressão do HSV-1 (READHEAD *et al.*, 2018). Além disso, exames patológicos de pacientes com HSE sugerem que o HSV-1 possivelmente tenha tropismo para o sistema límbico, principalmente a região do hipocampo e do lobo temporal, que são, na maioria dos pacientes com DA, os locais iniciais de dano (MARCOCCI *et al.*, 2020).

Uma das evidências iniciais que apoiam a hipótese do HSV-1 ter um papel na patogênese da DA veio de um estudo com células de neuroblastoma humano, onde a infecção por HSV-1 ocasionou a clivagem da APP e produção de um fragmento C-terminal com sequência A β (SHIPLEY *et al.*, 2005). Outro estudo conferiu a formação e o acúmulo de A β à regulação de secretases estimuladas pelo HSV-1, as enzimas relacionadas à produção de A β através da clivagem de APP. Em cobaias, a adsorção do HSV-1 com receptores da membrana plasmática de células neurais corticais primárias ocasionou a despolarização da membrana e sinalização de Ca²⁺ no interior celular. Esses sinais induziram a fosforilação da APP através da ativação da glicogênio sintase quinase 3 (GSK3) e clivagem amiloidogênica da APP. A GSK3 é comumente ativada em cérebros com DA e estudos *in vitro* mostraram que ela auxilia na hiperfosforilação de Tau no decorrer da infecção por HSV-1 (WOZNIAK *et al.*, 2007; PIACENTINI *et al.*, 2010; LEROY, YILMAZ, BRION, 2007; WOZNIAK, FROST, ITZHAKI, 2009). Além disso, o processamento de APP ocasionado por HSV-1 induz a produção de A β s e de domínio intracelular de APP (AICD), um fragmento C-terminal de APP que tem a função de regular a transcrição de diversos genes envolvidos na DA (CHIARA *et al.*, 2010; CIVITELLI *et al.*, 2015; PARDOSSI-PIQUARD e CHECLER, 2011).

Resultados de um estudo realizado *in vitro* apresentaram que a infecção por HSV-1, ao prejudicar a autofagia, induziu o acúmulo de A β em células de neuroblastoma humano, concluindo que a infecção por HSV-1 ativa mecanismos diversos que podem ocasionar acúmulo de A β e outros consequentes eventos neurotóxicos. Com base nesses resultados, sugere-se que a superprodução e acúmulo de A β induzido pelas repetidas reativações de HSV-1 no cérebro induzem a proteína A β a realizar a transcrição para um efeito neurotóxico (SANTANA *et al.*, 2013).

Em 2008, foi realizado um estudo que avaliou os níveis de imunoglobulina M (IgM) anti-HSV-1, que sinaliza infecção primária e/ou reativação viral, em idosos não acometidos pela DA. Quatorze anos após o início deste estudo, os pacientes que testaram positivo para IgM anti-HSV-1 apresentaram risco significativamente maior de desenvolver DA, o que sugeriu uma correlação entre a reativação do HSV-1 e a incidência da doença de Alzheimer (LETENNEUR *et al.*, 2008; LÖVHEIM *et al.*, 2014). Após a realização de estudos com camundongos para analisar os efeitos cerebrais da replicação viral do HSV-1, chegaram à conclusão de que a infecção por HSV-1, seguida de repetidos ciclos de reativação viral, desencadeia progressivamente o acúmulo de determinantes moleculares da DA, o que leva ao declínio cognitivo (CHIARA *et al.*, 2019).

A infecção e reativação viral do HSV-1 se relacionam não só com os determinantes moleculares, mas também com biomarcadores genéticos da DA. Estudos realizados com nove genes de risco associados a DA chegaram à conclusão de que a interação entre APOE- ϵ 4 e a infecção por HSV-1 aumentou em cinco vezes o risco de desenvolver DA, sugerindo que o alelo APOE ϵ 4 e outros fatores de risco genéticos potencializam o risco de desenvolver DA associada a infecção por HSV-1 (LINDMAN *et al.*, 2019), fatores estes que serão elucidados no próximo capítulo.

4.2. FATORES GENÉTICOS RELACIONADOS A ASSOCIAÇÃO HSV-1 E DA

Através de estudos de associação genômica ampla (GWAS) foram identificados mais de 40 genes de suscetibilidade da DA, que são caracterizados por polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs)². Entre esses genes estão APOE, clusterina (CLU), gene que codifica a proteína de montagem de clatrina de ligação a fosfatidilinositol (PICALM), receptor de complemento 1 (CR1), e outros que estão associados ao aumento do risco de desenvolver DA. Além disso, estão implicados no ciclo de vida do HSV-1, com envolvimento na entrada e no transporte viral no interior da célula hospedeira (PICALM e CLU), na infectividade do vírus (APOE4), saída do núcleo (PICALM), e interações da defesa imunológica e sistema complemento (CLU e CR1) (CARTER *et al.*, 2010). Nesse capítulo serão revisados os principais genes e suas funções na possível relação HSV-1 e DA.

CLU corresponde à um gene que codifica uma proteína multifacetada expressa no cérebro que participa de processos como inflamação e apoptose (LEAC, 2022). Pela ligação a C7, C8 e C9 - proteínas do sistema complemento -, a CLU inibe a construção do Complexo de Ataque à Membrana (MAC), também conhecido como Complexo Terminal do Complemento (CTC), tipicamente formado via ativação do sistema complemento na superfície de células invasoras. MAC é constituído por quatro proteínas do complemento (C5b, C6, C7 e C8) que, se ligando com a proteína C9, formam um canal que atravessa a membrana, levando a lise osmótica da célula (MILANI, 2007). Hope e colaboradores (1982) constataram através de seus trabalhos um aumento da expressão de clusterina em células BHK infectadas por HSV-1.

Estudos histopatológicos comprovaram que a CLU é regulada positivamente no córtex e no hipocampo de cérebros de infectados com DA, co-localizando com placas A β (MAY *et al.*, 1990). Em um estudo *in vitro* postulou-se que a clusterina tem dualidade de efeito dependente da razão molar entre CLU e A β : CLU reduziu a agregação e toxicidade de A β , mas, quando se tem A β em excesso em comparação à CLU, houve o efeito contrário (ZHU *et al.*, 2014). Além disso, níveis mais elevados de clusterina têm sido associados ao aumento da taxa de progressão clínica e atrofia hipocampal (THAMBISETTY *et al.*, 2010; THAMBISETTY *et al.*, 2011). Níveis aumentados de

² Constituem o tipo de variação mais comum no genoma humano, também conhecido como variação de nucleotídeo único (SNV). É definido como a substituição de um único nucleotídeo por outro, em determinado local do DNA (SOARES *et al.*, 2019).

CLU não foram observados apenas no cérebro de pacientes com DA, mas também em outras patologias neurodegenerativas, como esclerose múltipla (INGRAM *et al.*, 2014).

CR1 codifica uma proteína reguladora do complemento que pode modular sua ativação e contribuir para a inflamação (ZHU *et al.*, 2015). A partir da ligação do HSV-1 à CR1, a glicoproteína C viral (gC), por meio de mimetismo molecular, se assemelha à CR1 na sua capacidade de se ligar a componentes C3 do sistema complemento (HUEMER *et al.*, 1993; MAHLEY, WEISGRABER e HUANG, 2006). Entre as proteínas presentes nesse sistema temos a C3b, resultado da clivagem da C3 convertase, que estimula a capacidade fagocitária dos leucócitos ao se ligar em seus receptores. Além disso, se liga à C3 convertase para gerar a C5 convertase, que produz a C5b e permite a formação do MAC. Como forma de regular a atividade de C3b temos o Fator H, que funciona como co-fator para a degradação de C3b, mediada pelo fator I (WALPORT, 2001). (WISNIEWSKI e FRANGIONE, 1992).

Um estudo com gC purificado de HSV-1 demonstrou a ação inibitória de gC contra o fator H, enquanto potencializou a expressão de CR1 e sua ligação a C3b, bloqueando as vias do complemento e prevenindo a formação do MAC, o que suporta o papel de gC na estratégia de evasão contra o sistema imunológico (HUEMER *et al.*, 1993). (NAMBA *et al.*, 1991) CR1 contribui para a progressão da DA de diversas formas: através da modulação da depuração de A β , acelerando o processo de formação de placas A β (ZHU *et al.*, 2014); pela associação com a micróglia, influenciando a morte neuronal (CREHAN, HARDY e POCOOCK, 2013); e a partir da regulação da cascata do sistema complemento, iniciador chave da inflamação, provocando alterações neurodegenerativas (SONG, SARRIAS e LAMBRIS, 2000).

Outro gene relacionado ao ciclo de replicação viral é o gene que codifica a proteína de montagem de clatrina de ligação a fosfatidilinositol (PICALM), predominante em células endoteliais das paredes vasculares e participa da modulação de componentes da membrana plasmática, remoção de células apoptóticas e distribuição de receptores, além de ter participação no crescimento, hematopoiese e metabolismo do ferro (KLEBIG *et al.*, 2003; LAMBERT *et al.*, 2009; BAIG *et al.*, 2010; LAMBERT *et al.*, 2011; MORGAN *et al.*, 2013). Uma das principais funções da PICALM é controlar o tráfego do receptor de Manose-6-fosfato (M6PR) pelos compartimentos endossomais, visto que esse receptor se liga à CLU e é responsável pelo

encaminhamento viral para os endossomos (BRUNETTI *et al.*, 1995; BRUNETTI *et al.*, 1998; LEMANSKY, BRIX e HERZOG, 1999).

A glicoproteína D (gD), através da ligação com M6PR, impede a entrada de enzimas lisossômicas no interior endossomal, bloqueando a apoptose (ZHOU e ROIZMAN, 2002). Outra estratégia de egresso nuclear é o uso de vias dependentes do receptor de exportação nuclear da região cromossômica 1 (CRM1) - também conhecido como exportina 1 (XPO1), responsável pelo transporte de proteínas contendo sinal de exportação nuclear - assim como outras proteínas endocíticas-reguladoras, PICALM se liga a CRM1, além de sua superexpressão reduzir a presença de M6PR nos endossomos (VECCHI *et al.*, 2001; WILLIAMS, VERHAGEN e ELLIOTT, 2008). PICALM co-localiza com proteína precursora de amilóide (APP) *in vivo* e *in vitro*, entretanto, foi observada uma falha na expressão de PICALM que alterou o tráfego de APP, enquanto em camundongos infectados com DA a superexpressão aumentou a deposição de placas A β (XIAO *et al.*, 2012). Estudos realizados com leveduras identificaram PICALM com ação moduladora da toxicidade induzida por A β (TREUSCH *et al.*, 2011). Através da sua capacidade de ligação com autofagossomos, PICALM pode desempenhar papel na depuração de A β mediada por autofagia, sendo identificado como um fator de risco para a DA (TIAN *et al.*, 2013).

Assim como a clusterina, o poliovírus relacionado ao receptor-2 (PVRL-2), também conhecido como Nectina-2 (NC-2), é um gene de suscetibilidade à DA relacionado ao mecanismo de entrada viral. Ele expressa a molécula de adesão entrada-B do HSV (HveB), uma glicoproteína da membrana plasmática humana que tem a função de receptor de entrada do vírus, interagindo com a glicoproteína D (gD) do envelope viral durante a fusão do capsídeo à membrana celular hospedeira (SPEAR, 2004; PORCELLINI *et al.* 2010).

Além dos já descritos, outros dos principais fatores de risco da doença de Alzheimer, incluindo alfa-2-macroglobulina (A2M), gama-secretase e a rede de microtúbulos, estão relacionados com o ciclo de vida viral do HSV-1. Uma das formas do vírus adentrar na célula é através dos receptores de nectina clivados pela gama-secretase (APH1B, PSEN1, PSEN2, PEN2, NCSTN), a partir da ligação do HSV-1 com a A2M (CARTER, 2007).

O gene colesterol 25-hidroxilase (CH25H) regula o metabolismo lipídico e foi identificado como um gene de suscetibilidade para DA esporádica. Sua expressão é regulada positivamente em

áreas específicas do cérebro, como o córtex temporal e o hipocampo, regiões que são afetadas pela DA, além de haplótipos³ específicos estarem associados a diferentes níveis de deposição de A β no cérebro (PAPASSOTIROPOULOS *et al.*, 2005). O CH25H é estimulado por interferon⁴ envolvido na resposta imune do hospedeiro contra vírus envelopados, como o HSV-1. A enzima CH25H é codificada pelo gene CH25H e oxida o colesterol em 25-hidroxicolesterol (250HC), que bloqueia a fusão viral com a célula hospedeira, inibindo a entrada de vírus envelopados (LIU *et al.*, 2013).

O trabalho de Lathe, Saprionova e Kotelevtsev (2014) revisa evidências que contribuem para a hipótese de que, em resposta a patógenos virais, a produção crônica de 250HC por macrófagos resulta em elevados níveis de ésteres de colesterol insolúveis no cérebro, que leva à deposição de gordura em macrófagos, formação de células espumosas com suas funções prejudicadas e aterosclerose de vasos do cérebro com oclusão vascular, o que colabora para a patologia da DA. Segundo Itzhaki e colaboradores (2016), polimorfismos em CH25H podem influenciar tanto a deposição de A β , quanto a suscetibilidade à DA, o que sugere que a indução de A β por 250HC pode ser uma potencial ligação entre a resposta imune à infecção viral e a produção de A β no cérebro com DA.

A enzima neprilisina degrada A β no cérebro e se mostrou implicada na fisiopatologia da DA, com níveis mais baixos de neprilisina em cérebros acometidos pela DA (YASOJIMA *et al.*, 2001; MARR *et al.*, 2004; IWATA, HIGUCHI, SAIDO, 2005). A enzima glicogênio sintase quinase 3beta (GSK3 β) está envolvida na superprodução de A β e hiperfosforilação da proteína tau no cérebro com DA (HOOPER, KILLICK, LOVESTONE, 2008). Wozniak e Itzhaki (2009) constataram que a infecção de células neuronais por HSV-1 resultou na fosforilação de proteínas tau em regiões usualmente afetadas pela DA, além disso o vírus ocasionou níveis aumentados da proteína quinase A (PKA) e GSK3 β , enzimas responsáveis pela fosforilação de tau nesses locais. Assim, a infecção pelo HSV-1 modifica a expressão da neprilisina e modula a sua atividade e a da GSK3 β (CIVITELLI *et al.*, 2015).

A infecção de células neuronais por HSV-1 também altera a expressão de genes relacionados à cognição, como o elemento de resposta ao cAMP⁵ (*CREB*), um fator de transcrição

³ Blocos de alelos de locos estreitamente ligados, situados num dado segmento cromossômico (MACIEL, 2003)

⁴ Grupo de proteínas imunoreguladoras

⁵ Monofosfato cíclico de adenosina

fundamental na plasticidade sináptica, memória e aprendizado (LIANG *et al.*, 2007; SAKAMOTO *et al.*, 2011). Além disso, regula processos relacionados ao neurodesenvolvimento, sobrevivência neuronal e regulação de genes antioxidantes, processos esses que, se desregulados, contribuem para a progressão da DA (SAKAMOTO *et al.*, 2011). Neurônios corticais de camundongos infectados por HSV-1 foram cultivados e, durante a infecção viral, a atividade de CREB foi inibida e dependente do acúmulo de A β induzido pela infecção do HSV-1 e ativação de GSK3 β (PIACENTINI *et al.*, 2015).

O gene viral ICP0 tem sido visto como um importante gatilho da resposta apoptótica envolvendo a proteína viral ICP8. Outros genes apresentam envolvimento no processo de apoptose, mas ainda requerem estudos para serem melhor elucidados, como os genes suprarregulados (TNF, ligante de necrose tumoral (TRAIL), diversas caspases (casp 1, 2, 3, 8, 11 e 12) e inibidor de MAP quinase MAPK8IP1), relacionados com a ativação da cascata de sinalização de células microgлияis e astrócitos infectados por HSV-1. A infecção de astrócitos leva à apoptose retardada dessas células, relacionadas à ativação da via do receptor FAS, estimulada pelos genes astrocíticos (TNF, FAS e seu ligante FASL), positivamente regulados pelo HSV-1 (ARAVALLI *et al.*, 2006).

A ICP8 não é a única proteína viral importante nessa relação; dentre as proteínas do HSV-1, VP16, em associação a duas proteínas hospedeiras (fator-1 da célula hospedeira (HCF1) e fator de transcrição oct-1 POU2F1), formam um complexo regulador transcricional responsável por ativar a transcrição do primeiro conjunto de genes virais expressos. Esse complexo, quando ativo, promove a expressão dos genes α^6 (genes precoces de expressão imediata ou genes IE) e, conseqüentemente, a infecção lítica. Porém, se desativado, limita a transcrição dos genes α e favorece a infecção latente (WYSOCKA e HERR, 2003).

Outro importante componente da cascata de sinalização genômica é o fator de transcrição CP2 (TFCP2) - que tem sua ativação controlada pelos produtos da clivagem de gama-secretase de APP e do fragmento intracelular do receptor de lipoproteína LRP1 (LRPICD), associadamente com proteínas adaptadoras Fe65 (APBB1-3) -, capaz de se ligar à origem do sítio de replicação do HSV-

⁶ Os genes α são os primeiros a serem transcritos em RNAm α nos ribossomos livres, e traduzidos em proteínas iniciais imediatas que são α ICP0 (α 0), ICP22 (α 22/US1), ICP4 (α 4), ICP47 (α 47/US 12), ICP27 (α 27/UL 54), e US 1.5

1 (KINOSHITA *et al.*, 2000; KIM *et al.*, 2003; CARTER, 2007). TFCP2 influencia potencialmente a replicação do material genético viral, além de controlar genes hospedeiros, como: GSK3B, Interleucina-4 (IL-4) e receptor de estrogênio ESR1 (LAU *et al.*, 1999; CASOLARO *et al.*, 2000; LAMBERTINI *et al.*, 2003).

Além dos genes descritos ao longo deste trabalho e sumarizados no Quadro 2, existem diversos outros genes com funções importantes no processo de infecção, replicação e manutenção viral que se relacionam com a DA, mas precisam ser mais bem estudados para podermos tirar maiores conclusões (CARTER, 2015).

Quadro 2 - Resumo dos genes implicados na relação HSV-1 e DA e seus respectivos papéis nessa relação.

GENE	PAPEL NA RELAÇÃO HSV-1 e DA	REFERÊNCIAS
<i>APOE</i>	Se liga à A β , com correlação direta entre sua expressão e a densidade das placas A β , além de influenciar a taxa de entrada viral no cérebro.	Burgos <i>et al.</i> , 2003
<i>A2M</i>	A partir da ligação com o HSV-1, facilita a entrada viral na célula através dos receptores de nectina.	Carter, 2007
<i>CH25H</i>	Polimorfismos influenciam na deposição de A β e oclusão vascular cerebral.	Lathe, Saprionova e Kotelevtsev, 2014
<i>CLU</i>	Inibe a lise celular e tem sua expressão aumentada pela infecção por HSV-1, além de co-localizar com placas A β no cérebro.	Milani, 2007; Zhu <i>et al.</i> , 2014
<i>CREB</i>	Responsável por regular genes antioxidantes. Acúmulo de A β pelo HSV-1 e ativação de GSK3B inibiram atividade de <i>CREB</i> .	Sakamoto <i>et al.</i> , 2011; Piacentini <i>et al.</i> , 2015
<i>CRI</i>	Ao ligar- se ligar ao HSV-1, bloqueia vias do complemento, acelera processo de formação de placas A β e provoca alterações neurodegenerativas.	Huemer <i>et al.</i> , 1993; Song, Sarrias e Lambris, 2000

<i>GSK3β</i>	Envolvida na superprodução de A β e hiperfosforilação da tau. Infecção por HSV-1 ocasionou níveis aumentados.	Hooper, Killick, Lovestone, 2008; Civitelli <i>et al.</i> , 2015
<i>ICP0</i>	Envolvido no processo de apoptose, visto como um gatilho da resposta apoptótica.	Aravalli <i>et al.</i> , 2006
<i>NC-2 / PVRL-2</i>	Expressa glicoproteína com função de receptor de entrada do vírus, facilitando a fusão do capsídeo à membrana celular.	Spear, 2004; Porcellini <i>et al.</i> 2010
<i>PICALM</i>	Bloqueia apoptose e sua superexpressão aumenta a deposição de placas A β .	Zhou e Roizman, 2002
<i>TFCP2</i>	Potencializa a replicação do material genético viral e controla genes hospedeiros, como GSK3B.	Casolaro <i>et al.</i> , 2000; Lambertini <i>et al.</i> , 2003

Fonte: autoria própria

4.3. INFLUÊNCIA DA APOLIPOPROTEÍNA E (APOE), COM ÊNFASE NO ALELO ϵ 4, NO DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Embora variados genes de suscetibilidade para a DA tenham sido citados, o alelo ϵ 4 da Apolipoproteína E (apoE) é o fator de risco mais forte para a DA de início tardio (LOAD). A apoE é expressa em diversos órgãos, como o fígado, mas o cérebro é um dos que encontramos maiores níveis de expressão de apoE, através de astrócitos, microglia e, em níveis mais baixos, neurônios. Um dos processos que a apoE está envolvida é a endocitose mediada pelo receptor de partículas de lipoproteína, onde funciona como um ligante (PITAS *et al.*, 1987; GREHAN, TSE e TAYLOR, 2001).

O gene *APOE* contém diversos SNPs distribuídos pelo gene, sendo seus três alelos principais (ϵ 2, ϵ 3 e ϵ 4) responsáveis por alterar a sequência de codificação e resultar nas três isoformas mais vistas de apoE: apoE- ϵ 2, apoE- ϵ 3 e apoE- ϵ 4 (MAHLEY, WEISGRABER e HUANG, 2006). Através da sua participação no transporte de lipídios, apoE é um importante fator nos processos de remodelação e manutenção neuronal. Enquanto apoE- ϵ 3 e apoE- ϵ 2 se mostraram eficazes nesse processo, apoE- ϵ 4 é muito menos (MAHLEY, 1988; WEISGRABER e MAHLEY,

1996; MAHLEY e RALL, 2000). Na década de 90, foi relatada pela primeira vez a imunorreatividade da apoE em placas A β , o que levou à descoberta do potencial do alelo ϵ 4 como um fator de risco genético para a DA (NAMBA *et al.*, 1991; WISNIEWSKI e FRANGIONE, 1992; CORDER *et al.*, 1993; STRITTMATTER *et al.*, 1993). Desde então, vários estudos confirmaram a posse do alelo ϵ 4 como o principal fator de risco genético para DA e angiopatia amilóide cerebral (AAC), chegando a aumentar de 2 a 3 vezes o risco de desenvolver DA em comparação com indivíduos não portadores do alelo ϵ 4 (BERTRAM *et al.*, 2007).

Uma das principais evidências do efeito da apoE no risco de desenvolver a DA é a sua interação física com A β no cérebro. Estudos histopatológicos que investigavam a relação da apoE com placas A β , demonstraram uma correlação direta entre a quantidade do alelo ϵ 4 e a densidade das placas A β , sustentando a hipótese de que apoE funcione como uma proteína de ligação A β (WISNIEWSKI e FRANGIONE, 1992; REBECK *et al.*, 1993; SCHMECHEL *et al.*, 1993). Através de estudos subsequentes, foi revelado que a apoE- ϵ 4 tem menor afinidade para A β do que apoE- ϵ 3, prejudicando a depuração de A β e acelerando sua agregação e acúmulo (LADU *et al.*, 1994; TOKUDA *et al.*, 2000). Indivíduos cognitivamente normais demonstraram aumento de carga A β no cérebro, dependente da presença do alelo ϵ 4, confirmando a suspeita de que a deposição de A β no cérebro está, em média, começando mais cedo em indivíduos portadores de apoE- ϵ 4 (REIMAN *et al.*, 2009). Com a idade, piora a cognição prejudicada em indivíduos saudáveis portadores de apoE- ϵ 4, o que sugere um efeito prejudicial no sistema nervoso central (SNC) que influencia a mudança cognitiva (DEARY *et al.*, 2002).

A apoE- ϵ 4 é mais suscetível à proteólise intraneural do que a apoE- ϵ 3 (MAHLEY, WEISGRABER e HUANG, 2006), e os produtos da sua clivagem causam neurotoxicidade, prejudicando o reparo neuronal e promovendo neurodegeneração semelhante à DA (TUDORACHE, TRUSCA e GAFENCU, 2017). Estudos *in vitro* demonstraram que fragmentos truncados de apoE são tóxicos quando expressos em células neuronais, levando à morte celular e à formação de aglomerados citoplasmáticos semelhantes aos emaranhados neurofibrilares intracelulares (NFTs) encontrados nos cérebros com DA. Assim, fragmentos truncados de apoE- ϵ 4 são suficientes para provocar neurodegeneração semelhante aos danos vistos na DA e déficits comportamentais durante a vida (HUANG *et al.*, 2001). Estudos *in vivo* com camundongos transgênicos expressando a apoE- ϵ 4 humana em neurônios pontuou fosforilação aumentada da

proteína tau, sugerindo que a apoE- ϵ 4 estimula a fosforilação de tau e a formação dos NFTs (TESSEUR *et al.*, 2000a; TESSEUR *et al.*, 2000b; HARRIS *et al.*, 2003; BRECHT *et al.*, 2004).

A apoE- ϵ 4 também está relacionada à utilização reduzida da glicose no SNC, em pacientes com DA e saudáveis, sustentando a hipótese de que taxas reduzidas de metabolismo da glicose estão associadas a lesões neurotóxicas. Em um estudo de tomografia por emissão de pósitrons (PET) com babuínos, lesões no córtex entorrinal e perirrinal foram relacionadas à essa redução (REIMAN *et al.*, 2003). Em indivíduos de 65 a 75 anos, o alelo ϵ 4 foi associado à menores taxas de utilização de glicose do que apoE- ϵ 3, além de ter afetado o hipocampo e o córtex, áreas afetadas pela DA (MAHLEY, WEISGRABER e HUANG, 2006).

Lin e colaboradores (LIN *et al.*, 1995), realizaram um estudo para avaliar o papel dos genótipos apoE em patologias causadas pelo HSV-1, e evidenciaram que a presença de apoE- ϵ 4 poderia ser um fator de risco para herpes labial. Foi relatada a presença do alelo ϵ 4 com maior frequência em indivíduos com HSV-1 labial em comparação com pessoas saudáveis da mesma idade, o que contribuiu para a realização de estudos subsequentes acerca da relação viral com o alelo ϵ 4. Em estudos murinos, camundongos com deficiência de *APOE* (*APOE*^{-/-}) apresentaram níveis de DNA do HSV-1 no cérebro treze vezes menores do que os de camundongos *APOE*^{+/+} (BURGOS *et al.*, 2002; BURGOS *et al.*, 2003). Além disso, camundongos infectados que possuíam o alelo ϵ 4 continham treze vezes mais DNA viral no encéfalo do que camundongos apoE- ϵ 3, o que corrobora com a descoberta de que portadores do alelo ϵ 4 e positivos para DNA de HSV-1 no cérebro são doze vezes mais propensos a desenvolver DA do que os que possuem apenas um (ou nenhum) desses fatores (ITZHAKI e LIN, 1998).

O trabalho de Burgos *et al.*, (2006) demonstra que a infecção cerebral latente causada pelo HSV-1 depende da isoforma da apoE. É possível que esses agentes sejam cofatores promotores da DA, o que reforça a ideia de que o HSV-1 é um fator etiológico na DA. A apoE interage diretamente com gB do HSV-1 e, durante a infecção aguda, apoE- ϵ 4 foi mais eficiente do que apoE- ϵ 3 na promoção da colonização viral, através da ligação com o HSPG (APPLEBY *et al.*, 2013). Foi descoberto que o gene *APOE* influencia fortemente a taxa de entrada viral em cérebro de camundongos, sendo os portadores do alelo ϵ 4 mais suscetíveis à entrada do HSV-1 nas células

neurais do que camundongos apoE- ϵ 3, o que sugere que a isoforma apoE- ϵ 4 pode ser responsável por facilitar a entrada de partículas de HSV-1 na célula (BURGOS *et al.*, 2003).

A partir de estudos com coelhos, foi sugerido que a apoptose neuronal pode desempenhar um papel no estabelecimento e manutenção da latência viral (PERNG *et al.*, 2000). O gene de transcrição associada à latência (LAT) é necessário para a reativação do HSV-1, além de ter capacidade de bloquear a apoptose induzida por diversos agentes, levantando a hipótese de que LAT interfere como um efetor de apoptose comum a diferentes vias apoptóticas (THOMPSON e SAWTELL, 1997). A supressão da apoptose é um mecanismo por qual LAT aumenta capacidade de reativação do HSV-1.

Estudos adicionais da função de LAT, utilizando mutantes, demonstraram que os vírions HSV-1 que não expressam LAT infectam células neurais sensoriais e induzem a apoptose. A partir desses resultados, demonstraram, *in vitro*, que a expressão de LAT foi suficiente para bloquear a apoptose induzida, o que sustenta a hipótese da expressão de LAT durante episódios de reativação viral ajuda na sobrevivência das células ao estresse e aumenta as chances de replicação e propagação viral. Em portadores de apoE- ϵ 4, a expressão de LAT é reduzida, o que pode tornar as células infectadas mais suscetíveis a estresses, como a formação de placas A β . Esses dados apresentam um mecanismo pelo qual apoE- ϵ 4, na presença de HSV-1, torna as células mais vulneráveis à infecção lítica e pode atuar como um acelerador de apoptose, o que é consistente com o fato de apoE- ϵ 4 promover um início precoce da DA (MILLER e FEDEROFF, 2008).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Estudos relataram que a infecção pelo HSV-1 ativa mecanismos diversos que podem gerar eventos neurotóxicos relacionados às características histopatológicas vistas na DA, como o acúmulo de placas beta amiloides (A β s).
- Mais de 40 genes de suscetibilidade da DA foram identificados como relacionados ao ciclo de replicação viral e outros mecanismos do HSV-1.
- Ademais, viu-se uma correlação entre a infecção viral e o alelo ϵ 4 da apolipoproteína E, um fator de risco conhecido por promover início precoce da DA, relacionado à incidência recorrente de herpes labial em humanos

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALZHEIMER ASSOCIATION. Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement*, [S. l.], v. 3, n. 14, p. 367-429, 1 jan. 2018. Disponível em: <https://www.alz.org/media/homeoffice/facts%20and%20figures/facts-and-figures.pdf>. Acesso em: 6 abr. 2022.

APPLEBY, B. S. *et al.* A Review: Treatment of Alzheimer's Disease Discovered in Repurposed Agents. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, [S. l.], v. 35, n. 1-2, p. 1-22, 9 jan. 2013. DOI 10.1159/000345791. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23307039/>. Acesso em: 3 nov. 2022.

BAIG, S. *et al.* Distribution and Expression of Picalm in Alzheimer Disease. **Journal of Neuropathology & Experimental Neurology**, [S. l.], v. 69, n. 10, p. 1071-1077, 1 out. 2010. DOI <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181f52e01>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jnen/article/69/10/1071/2917148>. Acesso em: 29 set. 2022.

BALL, M. J. *et al.* The optimal site for linking prevention of Alzheimer's disease to vaccination. **Neurobiology of Aging**, [S. l.], v. 22, n. 5, p. 717-719, 6 nov. 2001. DOI 10.1016/s0197-4580(01)00253-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11705627/>. Acesso em: 1 nov. 2022.

BALL, M. J. *et al.* Neuronal and lymphocytic populations in human trigeminal ganglia: implications for ageing and for latent virus. **Neuropathology and Applied Neurobiology**, [S. l.], v. 8, n. 3, p. 177-187, 8 jun. 1982. DOI 10.1111/j.1365-2990.1982.tb00273.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7121735/>. Acesso em: 2 nov. 2022.

BERTRAM, L. *et al.* Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. **Nature Genetics**, [S. l.], v. 39, n. 1, p. 17-23, 17 jan. 2007. DOI 10.1038/ng1934. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17192785/>. Acesso em: 1 nov. 2022.

BRECHT, W. J. *et al.* Neuron-specific apolipoprotein e4 proteolysis is associated with increased tau phosphorylation in brains of transgenic mice. **The Journal of Neuroscience**, [S. l.], v. 24, n. 10, p. 2527-2534, 10 mar. 2004. DOI 10.1523/JNEUROSCI.4315-03.2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15014128/>. Acesso em: 3 nov. 2022.

BURGOS, J. S. *et al.* ApoE4 is more efficient than E3 in brain access by herpes simplex virus type 1. **Neuroreport**, [S. l.], v. 14, n. 14, p. 1825-1827, 6 out. 2003. DOI 10.1097/00001756-200310060-00013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14534428/>. Acesso em: 5 nov. 2022.

BURGOS, J. S. *et al.* Effect of Apolipoprotein E on the Cerebral Load of Latent Herpes Simplex Virus Type 1 DNA. **Journal of Virology**, [S. l.], v. 80, n. 11, p. 5383-5387, 13 jun. 2006. DOI 10.1128/JVI.00006-06. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1472141/>. Acesso em: 5 nov. 2022.

BURGOS, J. S. *et al.* Involvement of Apolipoprotein E in the Hematogenous Route of Herpes Simplex Virus Type 1 to the Central Nervous System. **Journal of Virology**, [S. l.], v. 76, n. 23, p. 12394-12398, 19 dez. 2002. DOI 10.1128/JVI.76.23.12394-12398.2002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC136918/>. Acesso em: 5 nov. 2022.

CARTER, C.J. *et al.* Evidence of APP, APOE, complement receptor 1, clusterin and PICALM and their involvement in the herpes simplex life cycle of the association of BIN1 and PICALM with the AD risk in contrasting European populations. **Neuroscience Letters**, [S. l.], v. 483, n. 2, p. 96-100, 11 out. 2010. DOI <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.07.066>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304394010009894?via%3Dihub>. Acesso em: 19 set. 2022.

CARTER, C. J. Interactions between the products of the Herpes simplex genome and Alzheimer's disease susceptibility genes: Relevance to pathological-signalling cascades. **Neurochemistry International**, [S. l.], v. 52, n. 6, p. 920-934, 13 maio 2008. DOI <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2007.11.003>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0197018607003129?via%3Dihub>. Acesso em: 20 set. 2022.

CHIARA, G. *et al.* APP Processing Induced by Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1) Yields Several APP Fragments in Human and Rat Neuronal Cells. **Plos One**, [S. l.], v. 5, n. 11, p. -, 15 nov. 2010. DOI 10.1371/journal.pone.0013989. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0013989&type=printable>. Acesso em: 16 jun. 2022.

CHIARA, G. *et al.* Recurrent herpes simplex virus-1 infection induces hallmarks of neurodegeneration and cognitive deficits in mice. **Plos Pathogens**, [S. l.], v. 3, n. 15, p. 1-30, 14 mar. 2019. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007617>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30870531/>. Acesso em: 30 maio 2022.

CIVITELLI, L. *et al.* Herpes simplex virus type 1 infection in neurons leads to production and nuclear localization of APP intracellular domain (AICD): implications for Alzheimer's disease pathogenesis. **Journal of NeuroVirology**, [S. l.], v. 21, p. 480-490, 30 abr. 2015. DOI 10.1007/s13365-015-0344-0. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13365-015-0344-0>. Acesso em: 20 jun. 2022.

COHEN, T. J. *et al.* The microtubule-associated tau protein has intrinsic acetyltransferase activity. **Nature Structural & Molecular Biology**, [S. l.], ano 2013, v. 20, p. 756-762, 28 abr. 2013. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nsmb.2555>. Acesso em: 19 jun. 2022.

CORDER, E. H. *et al.* Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. **Science**, New York, N. Y., v. 261, n. 5123, p. 921-923, 13 ago. 1993. DOI 10.1126/science.8346443. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8346443/>.

CREHAN, H.; HARDY, J.; POCOOCK, J. Blockage of CR1 prevents activation of rodent microglia. **Neurobiology of disease**, [S. l.], v. 54, p. 139-149, 27 fev. 2013. DOI 10.1016/j.nbd.2013.02.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23454195/>. Acesso em: 7 nov. 2022.

CREWS, L.; MASLIAH, E.. Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. **Human Molecular Genetics**, San Diego, v. 19, p. 12-20, 22 abr. 2010. DOI <https://dx.doi.org/10.1093%2Fhmg%2Fddq160>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2875049/>. Acesso em: 4 mar. 2022.

DEARY, I. J. *et al.* Cognitive change and the APOE ϵ 4 allele. **Nature**, [S. l.], v. 418, n. 932, p. 932-450, 29 ago. 2002. DOI <https://doi.org/10.1038/418932a>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/418932a#citeas>. Acesso em: 4 nov. 2022.

GANNICLIFFE A, SUTTON RN, ITZHAKI RF. Viruses, brain and immunosuppression. **Psychol Med**. 1986 May;16(2):247-9. doi: 10.1017/s0033291700009053. PMID: 3014587.

GNANN JR., J. W.; WHITLEY, R. J. Herpes Simplex Encephalitis: an Update. **CENTRAL NERVOUS SYSTEM INFECTIONS**, [S. l.], v. 19, n. 13, p. 2-12, 1 mar. 2017. DOI 10.1007/s11908-017-0568-7. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11908-017-0568-7.pdf>. Acesso em: 19 jun. 2022.

GREHAN, S.; TSE, E.; TAYLOR, J. M. Two Distal Downstream Enhancers Direct Expression of the Human Apolipoprotein E Gene to Astrocytes in the Brain. **The Journal of Neuroscience**, [S. l.], v. 21, n. 3, p. 812-822, 1 fev. 2001. DOI <https://doi.org/10.1523%2FJNEUROSCI.21-03-00812.2001>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6762321/>. Acesso em: 28 out. 2022.

GULISANO, W. *et al.* The effect of amyloid- β peptide on synaptic plasticity and memory is influenced by different isoforms, concentrations, and aggregation status. **Neurobiology of Aging**, [S. l.], ano 2018, v. 71, p. 51-60, 6 ago. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.06.025>. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197458018302306?casa_token=mK6Li5R0OhAAAAAA:aasf104c5sWkAqcAjLDRyOacJJicLd6uXE3uS0Ltn8PJkH5r9Z_xFooqqdGiT2F7Afff3ZcTWg. Acesso em: 20 jun. 2022.

GUZMAN-SANCHEZ, F.; VALDIVIESO, F.; BURGOS, J. S. Aging-related neurostructural, neuropathological, and behavioral changes associated with herpes simplex virus type 1 brain infection in mice. **Journal of Alzheimer's Disease**, [S. l.], v. 30, n. 4, p. 779-790, 10 jul. 2012. DOI 10.3233/JAD-2012-120070. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22466000/>. Acesso em: 4 nov. 2022.

HARRIS, F. M. *et al.* Carboxyl-terminal-truncated apolipoprotein E4 causes Alzheimer's disease-like neurodegeneration and behavioral deficits in transgenic mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 100, n. 19, p. 10966-10971, 16 set. 2003. DOI 10.1073/pnas.1434398100. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12939405/>. Acesso em: 4 nov. 2022.

HOOPER, C.; KILLICK, R.; LOVESTONE, S. The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. **Journal of Neurochemistry**, [S. l.], v. 104, n. 6, p. 1433-1439, 6 mar. 2008. DOI 10.1111/j.1471-4159.2007.05194.x. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3073119/>. Acesso em: 22 set. 2022.

HUANG, Y. *et al.* Apolipoprotein E fragments present in Alzheimer's disease brains induce neurofibrillary tangle-like intracellular inclusions in neurons. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 98, n. 15, p. 8838-8843, 17 jul. 2001. DOI 10.1073/pnas.151254698. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11447277/>. Acesso em: 4 nov. 2022.

IBGE. Número de idosos cresce 18% em 5 anos e ultrapassa 30 milhões em 2017. Agência IBGE Notícias, [S. l.], 26 abr. 2018. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/20980-numero-de-idosos-cresce-18-em-5-anos-e-ultrapassa-30-milhoes-em-2017>. Acesso em: 10 mar. 2022.

INGRAM, G. *et al.* Complement activation in multiple sclerosis plaques: an immunohistochemical analysis. *Acta Neuropathologica Communications*, [S. l.], ano 2014, v. 2, n. 53, p. 2051-5960, 9 maio 2014. DOI 10.1186/2051-5960-2-53. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4048455/>. Acesso em: 7 nov. 2022.

ITZHAKI, R. F. *et al.* Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease. **The Lancet**, Londres, v. 349, n. 9047, p. 241-244, 25 jan. 1997. DOI [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)10149-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)10149-5). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673696101495?via%3Dihub>. Acesso em: 16 jun. 2022.

ITZHAKI, R. F. *et al.* Microbes and Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, [S. l.], ano 2016, v. 51, n. 4, p. 979-984, 12 abr. 2016. DOI 10.3233/JAD-160152. Disponível em: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad160152>. Acesso em: 19 set. 2022.

ITZHAKI, R. F. Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease: increasing evidence for a major role of the virus. *Front Aging Neurosci*, [S. l.], v. 6, n. 202, p. 1-7, 11 ago. 2014. DOI <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffnagi.2014.00202>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2014.00202/full>. Acesso em: 3 mar. 2022.

ITZHAKI, R. F.; LIN, W. R. Herpes simplex virus type I in brain and the type 4 allele of the apolipoprotein E gene are a combined risk factor for Alzheimer's disease. **Biochemical Society Transactions**, [S. l.], v. 26, n. 2, p. 273-277, 10 maio 1998. DOI 10.1042/bst0260273. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9649761/>. Acesso em: 5 nov. 2022.

IWATA, N.; HIGUCHI, M.; SAIDO, T. C. Metabolism of amyloid- β peptide and Alzheimer's disease. **Pharmacology & Therapeutics**, [S. l.], v. 108, n. 2, p. 129-148, 16 nov. 2005. DOI 10.1016/j.pharmthera.2005.03.010. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725805000999?via%3Dihub>. Acesso em: 22 set. 2022

JAMIESON, G. A. *et al.* Latent herpes simplex virus type 1 in normal and Alzheimer's disease brains. **Journal of Medical Virology**, [S. l.], v. 33, n. 4, p. 224-227, 11 abr. 1991. DOI <https://doi.org/10.1002/jmv.1890330403>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.1890330403>. Acesso em: 20 jun. 2022.

KLEBIG, M. L. *et al.* Mutations in the clathrin-assembly gene Picalm are responsible for the hematopoietic and iron metabolism abnormalities in fit1 mice. **Biological Sciences**, [S. l.], v. 100, n. 14, p. 8360-8365, 27 jun. 2003. DOI <https://doi.org/10.1073/pnas.1432634100>. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1432634100>. Acesso em: 28 set. 2022.

KOELLE, D. M. *et al.* APOE genotype is associated with oral herpetic lesions but not genital or oral herpes simplex virus shedding. **Sexually Transmitted Infections**, [S. l.], v. 86, n. 3, p. 202-206, 15 jun. 2010. DOI 10.1136/sti.2009.039735. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20410080/>. Acesso em: 5 nov. 2022.

KRAUSE, P. R. *et al.* Detection and preliminary characterization of herpes simplex virus type 1 transcripts in latently infected human trigeminal ganglia. **Journal of Virology**, [S. l.], v. 62, n. 12, p. 4819-4823, 1 dez. 1988. DOI <https://doi.org/10.1128/jvi.62.12.4819-4823.1988>. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/jvi.62.12.4819-4823.1988>. Acesso em: 13 jun. 2022.

KUKHANOVA, M.K.; KOROVINA, A. N.; KOCHETKOV, S. N. Human herpes simplex virus: life cycle and development of inhibitors. **Biochemistry, Biokhimiia**, [S. l.], v. 79, n. 13, p. 1635-1652, 17 dez. 2014. DOI 10.1134/S0006297914130124. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25749169/>. Acesso em: 1 nov. 2022.

LADU, M.J. *et al.* Isoform-specific binding of apolipoprotein E to beta-amyloid. **The Journal of Biological Chemistry**, [S. l.], v. 269, n. 38, p. 23403-23406, 23 set. 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8089103/>. Acesso em: 2 nov. 2022.

LAMBERT, J. C. *et al.* Evidence of the association of BIN1 and PICALM with the AD risk in contrasting European populations. **Neurobiology of Aging**, [S. l.], v. 32, n. 4, p. 756.e11-756.e15, 8 jan. 2011. DOI <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.11.022>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0197458010005154?via%3Dihub>. Acesso em: 19 set. 2022.

LAMBERT, J. C. *et al.* Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. **Nature Genetics**, [S. l.], v. 41, p. 1094-1099, 6 set. 2009. DOI <https://doi.org/10.1038/ng.439>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ng.439>. Acesso em: 19 set. 2022

LATHE, R.; SAPRONOVA, A.; KOTELEVTSSEV, Y. Atherosclerosis and Alzheimer - diseases with a common cause? Inflammation, oxysterols, vasculature. **BMC Geriatrics**, [S. l.], p. 1471-

2318, 21 mar. 2014. DOI <https://doi.org/10.1186%2F1471-2318-14-36>. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3994432/#_sec62title. Acesso em: 20 set. 2022.

LEAC. CLUSTERINA (CLU): Clusterina (CLU). [S. l.], [2022]. Disponível em: <https://www.leaclab.com.br/kit-elisa/cancer-e-apoptose/clusterina-clu-elisa-kit-humano>. Acesso em: 28 set. 2022.

LEROY, K.; YILMAZ, Z.; BRION, J.p. Increased level of active GSK-3 β in Alzheimer's disease and accumulation in argyrophilic grains and in neurones at different stages of neurofibrillary degeneration. **Neuropathology and Applied Neurobiology**, [S. l.], v. 33, n. 1, p. 43-55, 12 jan. 2007. DOI <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2006.00795.x>. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2990.2006.00795.x?casa_token=ZITwGsMNzzEAAAAA%3AigRr04Q5NcBQn-cRoT5nujxL4bTel14zZY-aCL9P8pyQ7xcX1aRNLmzIh5GTHTxnInnVJ67YtIgLQLO. Acesso em: 17 jun. 2022.

LETENNEUR, L. *et al.* Seropositivity to Herpes Simplex Virus Antibodies and Risk of Alzheimer's Disease: A Population-Based Cohort Study. **Plos One**, [S. l.], v. 3, n. 11, p. -, 4 nov. 2008. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003637>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0003637>. Acesso em: 19 jun. 2022

LIANG, Z. *et al.* Down-regulation of cAMP-dependent protein kinase by over-activated calpain in Alzheimer disease brain. **Journal of Neurochemistry**, [S. l.], v. 103, n. 6, p. 2462-2470, 2 set. 2007. DOI [10.1111/j.1471-4159.2007.04942.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04942.x). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2262109/>. Acesso em: 19 set. 2022.

LIN, W. R. *et al.* Alzheimer's disease, herpes simplex virus type 1, cold sores and apolipoprotein E4. **Biochemical Society Transactions**, [S. l.], v. 23, n. 4, p. 594-600, 23 nov. 1995. DOI [10.1042/bst023594s](https://doi.org/10.1042/bst023594s). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8654779/>. Acesso em: 5 nov. 2022.

LINDMAN, K. *et al.* A genetic signature including apolipoprotein E ϵ 4 potentiates the risk of herpes simplex-associated Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement (N Y)**, [S. l.], ano 2019, v. 5, p. 697-704, 4 nov. 2019. DOI [10.1016/j.trci.2019.09.014](https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.09.014). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6944738/>. Acesso em: 20 jun. 2022.

LIU, F. *et al.* O-GlcNAcylation regulates phosphorylation of tau: A mechanism involved in Alzheimer's disease. **PNAS**, [S. l.], v. 101, n. 29, p. 10804-10809, 12 jul. 2004. DOI <https://doi.org/10.1073/pnas.0400348101>. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.0400348101>. Acesso em: 19 jun. 2022.

LIU, S. Y. *et al.* Interferon-Inducible Cholesterol-25-Hydroxylase Broadly Inhibits Viral Entry by Production of 25-Hydroxycholesterol. **Immunity**, [S. l.], ano 2013, v. 38, n. 1, p. 92-105, 27 dez. 2012. DOI <https://doi.org/10.1016%2Fj.immuni.2012.11.005>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3698975/>. Acesso em: 21 set. 2022.

LÖVHEIM, H. *et al.* Reactivated herpes simplex infection increases the risk of Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, [S. l.], v. 11, n. 6, p. 593-599, 17 jul. 2014. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.04.522>. Disponível em: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.jalz.2014.04.522>. Acesso em: 19 jun. 2022.

MACIEL, E. Determinação do polimorfismo e análise de 5 marcadores do cromossomo Y em Pernambuco. Universidade Federal de Pernambuco, [S. l.], p. 2-56, 2003. Disponível em: https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/6754/1/arquivo6426_1.pdf. Acesso em: 29 set. 2022.

MAHLEY, R. W. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. **Science**, New York, N.Y., v. 240, n. 4852, p. 622-630, 29 abr. 1988. DOI 10.1126/science.3283935. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3283935/>. Acesso em: 3 nov. 2022.

MAHLEY, R. W.; RALL JR, S. C. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. **Annual review of genomics and human genetics**, [S. l.], v. 1, p. 507-537, 19 set. 2000. DOI 10.1146/annurev.genom.1.1.507. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11701639/>. Acesso em: 3 nov. 2022.

MAHLEY, R. W.; WEISGRABER, K. H.; HUANG, Y. Apolipoprotein E4: A causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 103, n. 15, p. 5644-5651, 11 abr. 2006. DOI 10.1073/pnas.0600549103. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16567625/>. Acesso em: 29 out. 2022.

MARCOCCI, M.E. *et al.* Herpes Simplex Virus-1 in the Brain: The Dark Side of a Sneaky Infection. **Trends in Microbiology**, [S. l.], v. 28, n. 10, p. 808-820, 3 out. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.03.003>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0966842X20300743?via%3Dihub#bb0075>. Acesso em: 17 maio 2022.

MARR, R. A. *et al.* Neprilysin regulates amyloid β peptide levels. **Journal of Molecular Neuroscience**, [S. l.], ano 2004, v. 22, n. 1-2, p. 5-11, 4 fev. 2004. DOI 10.1385/JMN:22:1-2:5. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1385/JMN:22:1-2:5>. Acesso em: 20 set. 2022.

MARTIN, L.; LATYPOVA, X.; TERRO, F. Post-translational modifications of tau protein: Implications for Alzheimer's disease. **Neurochemistry International**, [S. l.], ano 2011, v. 58, n. 4, p. 458-471, 6 jan. 2011. DOI <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.12.023>. Disponível em: P_VSCv93438AAAAA:ZvrkNB5Vv8EKT46bhhrh3Grzs1aWKCw8Fd7ACw8tUV8FZFWy_JtU ZOWQQOEi03OqEyP89I. Acesso em: 20 jun. 2022.

MAY, P. C. *et al.* Dynamics of gene expression for a hippocampal glycoprotein elevated in Alzheimer's disease and in response to experimental lesions in rat. **Neuron**, [S. l.], v. 5, n. 6, p. 831-839, 11 dez. 1990. DOI 10.1016/0896-6273(90)90342-d. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1702645/>. Acesso em: 7 nov. 2022.

MI, K.; JOHNSON, G. v. w. The Role of Tau Phosphorylation in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. **Current Alzheimer Research**, [S. l.], ano 2006, v. 3, n. 5, p. 449-463, 1 dez. 2006. DOI <https://doi.org/10.2174/156720506779025279>. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/car/2006/00000003/00000005/art00006>. Acesso em: 18 jun. 2022.

MILLER, R. M.; FEDEROFF, H. J. Isoform-specific effects of ApoE on HSV immediate early gene expression and establishment of latency. **Neurobiology of Aging**, [S. l.], v. 29, n. 1, p. 71-77, 2 jan. 2008. DOI <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.006>. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0197458006003447?casa_token=PBGNIu2WZJMAAAAA:TEIINQkNbakEecpBXWcSIyMIQaefiSr-nm8Pc9lzx15irgDtJwvHngqhxoGqhkWCKg_EZINTmd40#bib26. Acesso em: 6 nov. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Herpes simples. [S. l.], 4 mar. 2011. Disponível em: <https://bvsm.sau.de.gov.br/herpes-simples/>. Acesso em: 9 mar. 2022.

MORGAN, E. E. *et al.* Apolipoprotein E4 genotype does not increase risk of HIV-associated neurocognitive disorders. **Journal of NeuroVirology**, [S. l.], v. 19, p. 150-156, 14 fev. 2013. DOI <https://doi.org/10.1007/s13365-013-0152-3>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13365-013-0152-3>. Acesso em: 29 set. 2022.

NAMBA, Y. *et al.* Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. **Brain research**, [S. l.], v. 541, n. 1, p. 163-166, 8 fev. 1991. DOI 10.1016/0006-8993(91)91092-f. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2029618/>. Acesso em: 30 out. 2022.

PAPASSOTIROPOULOS, A. *et al.* Cholesterol 25-hydroxylase on chromosome 10q is a susceptibility gene for sporadic Alzheimer's disease. **Neurodegenerative diseases**, [S. l.], v. 2, n. 5, p. 233-241, 17 fev. 2005. DOI 10.1159/000090362. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16909003/>. Acesso em: 21 set. 2022.

PARDOSI-PIQUARD, R.; CHECLER, F. The physiology of the β -amyloid precursor protein intracellular domain AICD. **Journal of Neurochemistry**, [S. l.], v. 120, n. s1, p. 109-124, 28 nov. 2011. DOI <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07475.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-4159.2011.07475.x>. Acesso em: 20 jun. 2022.

PASCOAL, T. A. *et al.* Amyloid- β and hyperphosphorylated tau synergy drives metabolic decline in preclinical Alzheimer's disease. **Molecular Psychiatry**, [S. l.], v. 22, p. 306-311, 29 mar. 2016. DOI 10.1038/mp.2016.37. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/mp201637.pdf>. Acesso em: 19 jun. 2022.

PERNG, G. C. *et al.* Virus-induced neuronal apoptosis blocked by the herpes simplex virus latency-associated transcript. **Science**, New York, N.Y., v. 287, n. 5457, p. 1500-1503, 25 fev. 2000. DOI

10.1126/science.287.5457.1500. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10688801/>. Acesso em: 5 nov. 2022.

PERSE, da S. A. Desenvolvimento de métodos de diagnóstico, silenciamento gênico e caracterização molecular do vírus herpes simples tipo 1 e herpesvírus humano tipo 6 em pacientes imunocomprometidos do Rio de Janeiro. Tese apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz/ Fiocruz – Rio de Janeiro. 2015.

PIACENTINI, R. *et al.* Herpes Simplex Virus type-1 infection induces synaptic dysfunction in cultured cortical neurons via GSK-3 activation and intraneuronal amyloid- β protein accumulation. **Sci Rep.**, [S. l.], v. 5, n. 15444, 21 out. 2015. DOI 10.1038/srep15444. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4614347/>. Acesso em: 21 set. 2022.

PIACENTINI, R. *et al.* HSV-1 promotes Ca-mediated APP phosphorylation and A β accumulation in rat cortical neurons²⁺. **Neurobiology of Aging**, [S. l.], v. 32, n. 12, p. 2323.e13-2323.e26, 31 jul. 2010. DOI <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.06.009>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0197458010002745?via%3Dihub>. Acesso em: 19 jun. 2022.

PITAS, R. E. *et al.* Lipoproteins and their receptors in the central nervous system. Characterization of the lipoproteins in cerebrospinal fluid and identification of apolipoprotein B,E(LDL) receptors in the brain. **The Journal of Biological Chemistry**, [S. l.], v. 262, n. 29, p. 14352-14360, 15 out. 1987. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3115992/>. Acesso em: 29 out. 2022

PORCELLINI, E. *et al.* Alzheimer's disease gene signature says: beware of brain viral infections. **Immun Ageing**, [S. l.], v. 7, n. 16, p. 1742-4933, 14 dez. 2010. DOI <https://doi.org/10.1186%2F1742-4933-7-16>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3019140/>. Acesso em: 19 set. 2022.

PUZZO, D. *et al.* LTP and memory impairment caused by extracellular Ab and Tau LTP and memory impairment caused by extracellular Ab and Tau oligomers is APPdependenoligomers is APPdependen. **ELife**, [S. l.], p. 1-21, 11 jul. 2017. DOI 10.7554/eLife.26991. Disponível em: <https://elifesciences.org/articles/26991.pdf>. Acesso em: 19 jun. 2022.

READHEAD, B. *et al.* Análise multiescala de independente Coortes de Alzheimer encontra interrupção da molecular, Redes Genéticas e Clínicas por Herpesvírus Humano. **Neuron**, [S. l.], v. 99, n. 1, p. 64-82, 11 jul. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.023>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627318304215>. Acesso em: 21 jun. 2022.

REBECK, G. W. *et al.* Apolipoprotein E in sporadic Alzheimer's disease: allelic variation and receptor interactions. **Neuron**, [S. l.], v. 11, n. 4, p. 575-580, 14 out. 1993. DOI 10.1016/0896-6273(93)90070-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8398148/>. Acesso em: 2 nov. 2022.?

REIMAN, E. M. *et al.* Fibrillar amyloid-beta burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the**

United States of America, [S. l.], v. 106, n. 16, p. 6820-6825, 21 abr. 2009. DOI 10.1073/pnas.0900345106. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19346482/>. Acesso em: 2 nov. 2022.

REIMAN, E. M. *et al.* Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. **Biological Sciences**, [S. l.], v. 101, n. 1, p. 284-289, 19 dez. 2003. DOI <https://doi.org/10.1073/pnas.2635903100>. Disponível em: https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2635903100?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed#core-ref38. Acesso em: 3 nov. 2022.

SAKAMOTO, K.; KARELINA, K.; OBRIETAN, K. CREB: a multifaceted regulator of neuronal plasticity and protection. **Journal of Neurochemistry**, [S. l.], v. 116, n. 1, p. 1-9, 29 out. 2010. DOI 10.1111/j.1471-4159.2010.07080.x. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3575743/>. Acesso em: 19 set. 2022.

SALEH, D.; YARRARAPU, S. N.; SHARMA, S. Herpes Simplex Type 1. [S. l.]: Treasure Island (FL), 2021. ISBN NBK482197. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29489260/>. Acesso em: 18 jun. 2022.

SANTANA, S. *et al.* Oxidative Stress Enhances Neurodegeneration Markers Induced by Herpes Simplex Virus Type 1 Infection in Human Neuroblastoma Cells. **Plos One**, [S. l.], v. 8, n. 10, p. -, 4 out. 2013. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075842>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0075842>. Acesso em: 18 jun. 2022.

SANTOS, M. P. *et al.* Herpesvírus humano: tipos, manifestações orais e tratamento. *Odontologia Clínico-Científica*, [S. l.], v. 11, n. 3, p. 191-196, 22 out. 2012. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-38882012000300004. Acesso em: 4 mar. 2022.

SCHMECHEL, D. E. *et al.* Increased amyloid beta-peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 90, n. 20, p. 9649-9653, 15 out. 1993. DOI 10.1073/pnas.90.20.9649. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8415756/>. Acesso em: 2 nov. 2022.

SERRANO- POZO, A. ; GROWDON, J. H. Is Alzheimer's Disease Risk Modifiable?. *J Alzheimers Dis.*, [S. l.], v. 3, n. 67, p. 795-819, 24 ago. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6708279/>. Acesso em: 9 mar. 2022.

SHIPLEY, S. J. *et al.* Herpes simplex virus interferes with amyloid precursor protein processing. **BMC Microbiology**, [S. l.], v. 5, n. 48, p. 1471-2180, 18 ago. 2005. DOI <https://doi.org/10.1186/1471-2180-5-48>. Disponível em: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2180-5-48.pdf>. Acesso em: 19 jun. 2022.

SOARES, T. P. *et al.* ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO(SNPs) E MANIFESTAÇÃO CLÍNICA DA TOXOPLASMOSE CONGÊNITA. **Revista Interdisciplinar do Pensamento Científico**, [S. l.], v. 5, n. 47, p. 2446-6778, 11 dez. 2019. DOI <http://dx.doi.org/10.20951/2446-6778/v5n5a4>. Disponível em: <http://reinpeconline.com.br/index.php/reinpec/article/view/409/333>. Acesso em: 6 nov. 2022.

SONG, W. C.; SARRIAS, M. R.; LAMBRIS, J. D. Complement and innate immunity. *Immunopharmacology*, [S. l.], v. 49, n. 1-2, p. 187-198, 23 ago. 2000. DOI 10.1016/s0162-3109(00)80303-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10904117/>. Acesso em: 8 nov. 2022.

SPEAR, P. G. Herpes simplex virus: receptors and ligands for cell entry. **Cellular Microbiology**, [S. l.], v. 6, n. 5, p. 401-410, 11 mar. 2004. DOI <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2004.00389.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15056211/>. Acesso em: 19 set. 2022.

STRITTMATTER, W. J. *et al.* Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 90, n. 5, p. 1977-1981, 1 mar. 1993. DOI 10.1073/pnas.90.5.1977. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8446617/>. Acesso em: 1 nov. 2022.

TESSEUR, I. *et al.* Expression of human apolipoprotein E4 in neurons causes hyperphosphorylation of protein tau in the brains of transgenic mice. **The American Journal of Pathology**, [S. l.], v. 156, n. 3, p. 951-964, 9 mar. 2000a. DOI 10.1016/S0002-9440(10)64963-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10702411/>. Acesso em: 4 nov. 2022.

TESSEUR, I. *et al.* Prominent axonopathy and disruption of axonal transport in transgenic mice expressing human apolipoprotein E4 in neurons of brain and spinal cord. **The American Journal of Pathology**, [S. l.], v. 157, n. 5, p. 1495-1510, 22 nov. 2000b. DOI 10.1016/S0002-9440(10)64788-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11073810/>. Acesso em: 4 nov. 2022.

THAMBISETTY, M. *et al.* Plasma Biomarkers of Brain Atrophy in Alzheimer's Disease. *Plos One*, [S. l.], v. 6, n. 12, p. 285-287, 21 dez. 2011. DOI 10.1371/journal.pone.0028527. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3244409/>. Acesso em: 7 nov. 2022.

THAMBISETTY, M. T. *et al.* Association of Plasma Clusterin Concentration With Severity, Pathology, and Progression in Alzheimer Disease. **Archives of General Psychiatry**, [S. l.], v. 67, n. 7, p. 739-748, 12 jul. 2010. DOI 10.1001/archgenpsychiatry.2010.78. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3111021/>. Acesso em: 7 nov. 2022.

THOMPSON, R.L.; SAWTELL, N. M. The herpes simplex virus type 1 latency-associated transcript gene regulates the establishment of latency. **Journal of Virology**, [S. l.], ano 1997, v. 71, n. 7, p. 5432-5440, 10 jul. 1997. DOI 10.1128/JVI.71.7.5432-5440.1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9188615/>. Acesso em: 6 nov. 2022.

TIAN, Y. *et al.* Adaptor complex AP2/PICALM, through interaction with LC3, targets Alzheimer's APP-CTF for terminal degradation via autophagy. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], p. 17071-17076, 15 out. 2013. DOI 10.1073/pnas.1315110110. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3801056/>. Acesso em: 8 nov. 2022.

TOKUDA, T. *et al.* Lipidation of apolipoprotein E influences its isoform-specific interaction with Alzheimer's amyloid β peptides. **Biochemical Journal**, [S. l.], v. 348, n. 2, p. 359-365, 23 maio 2000. DOI <https://doi.org/10.1042/bj3480359>. Disponível em: <https://portlandpress.com/biochemj/article-abstract/348/2/359/38464/Lipidation-of-apolipoprotein-E-influences-its>. Acesso em: 2 nov. 2022.

TREUSCH, S. *et al.* Functional Links Between $A\beta$ Toxicity, Endocytic Trafficking and Alzheimer's Disease Risk Factors in Yeast. **Science**, [S. l.], v. 334, n. 6060, p. 1241-1245, 2 dez. 2011. DOI 10.1126/science.1213210. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3281757/>. Acesso em: 8 nov. 2022.

TUDORACHE, I. F.; TRUSCA, V. G.; GAFENCU, A. V. Apolipoprotein E - A Multifunctional Protein with Implications in Various Pathologies as a Result of Its Structural Features. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, [S. l.], v. 15, p. 359-365, 22 jun. 2017. DOI <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2017.05.003>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2001037017300089?via%3Dihub#bb0355>. Acesso em: 3 nov. 2022.

UMBACH, J.L. *et al.* MicroRNAs expressed by herpes simplex virus 1 during latent infection regulate viral mRNAs. **Nature**, [S. l.], v. 454, p. 780-785, 2 jul. 2008. DOI doi:10.1038/nature07103. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature07103>. Acesso em: 30 maio 2022.

WEISGRABER, K. H.; MAHLEY, R. W. Human apolipoprotein E: the Alzheimer's disease connection. **FASEB Journal**, [S. l.], v. 10, n. 13, p. 1485-1494, 21 nov. 1996. DOI 10.1096/fasebj.10.13.8940294. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8940294/>. Acesso em: 3 nov. 2022.

WISNIEWSKI, T.; FRANGIONE, B. Apolipoprotein E: a pathological chaperone protein in patients with cerebral and systemic amyloid. **Neuroscience Letters**, [S. l.], v. 135, n. 2, p. 235-238, 3 fev. 1992. DOI 10.1016/0304-3940(92)90444-c. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1625800/>. Acesso em: 31 out. 2022.

WOZNIAK, M. A. *et al.* Herpes simplex virus infection causes cellular β -amyloid accumulation and secretase upregulation. **Neuroscience Letters**, [S. l.], v. 429, n. 2-3, p. 95-100, 18 dez. 2007. DOI <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.09.077>. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394007010786?casa_token=7ufgglaEqg4AAAAA:taZgctHI9AF5zqUflvmEw_qdhessAzJf8N-A2Gx6uKAvkRFknjqRaBFqLq61M3pM3Fj_Qg8b-A. Acesso em: 21 jun. 2022.

WOZNIAK, M. A.; FROST, A. L.; ITZHAKI, R. F. Alzheimer's Disease-Specific Tau Phosphorylation is Induced by Herpes Simplex Virus Type 1. **Journal of Alzheimer's Disease**, [S. l.], v. 16, n. 2, p. 341-350, 16 fev. 2009. DOI 10.3233/JAD-2009-0963. Disponível em: https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad00963#*. Acesso em: 17 jun. 2022.

XIAO, Q. *et al.* Role of Phosphatidylinositol Clathrin Assembly Lymphoid-Myeloid Leukemia (PICALM) in Intracellular Amyloid Precursor Protein (APP) Processing and Amyloid Plaque Pathogenesis. **Journal of Biological Chemistry**, [S. l.], v. 287, n. 25, p. 21279-21289, 15 jun. 2012. DOI 10.1074/jbc.M111.338376. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3375549/>. Acesso em: 8 nov. 2022.

YASOJIMA, K. *et al.* Reduced neprilysin in high plaque areas of Alzheimer brain: a possible relationship to deficient degradation of β -amyloid peptide. **Neuroscience Letters**, [S. l.], v. 297, n. 2, p. 97-100, 12 jan. 2001. DOI [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(00\)01675-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(00)01675-X). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030439400001675X?via>. Acesso em: 21 set. 2022.

ZHU, X.C. *et al.* CR1 in Alzheimer's Disease. **Molecular Neurobiology**, [S. l.], v. 51, p. 753-765, 4 maio 2014. DOI <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8723-8>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-014-8723-8>. Acesso em: 7 nov. 2022.