



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE
JOAQUIM VENÂNCIO

Cássia de Miranda Ribeiro

**MECANISMOS EPIGENÉTICOS E ALZHEIMER NA LITERATURA
CIENTÍFICA:
Uma revisão sistemática**

Rio de Janeiro

2021

Cássia de Miranda Ribeiro

**MECANISMOS EPIGENÉTICOS E ALZHEIMER NA LITERATURA
CIENTÍFICA:
Uma revisão sistemática**

**Monografia apresentada à Escola
Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio –
Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz)
como requisito parcial para aprovação no
Curso Técnico em Análises Clínicas.**

Orientador: Leandro Medrado

Rio de Janeiro

2021

Dedico este trabalho aos profissionais da saúde que têm se empenhado a desvendar a doença de Alzheimer.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) pelo apoio institucional. Além da concessão da bolsa de pesquisa, no âmbito do Programa de Iniciação Científica (PIC) da EPSJV.

Agradeço a Deus pela oportunidade de realizar esse trabalho e por me permitir chegar até aqui, sempre direcionando o meu caminho.

Agradeço ao meu orientador Leandro Medrado, que me auxiliou em cada etapa, construindo e descobrindo junto comigo sobre este tema que fugia da zona de conforto dele e minha. Obrigada pela paciência e parceria, por me incentivar e acreditar no meu trabalho e nas minhas mil ideias. Cada discussão foi de grande aprendizado, desde a proposição do tema até as discussões finais.

Agradeço também a Tainah Galdino (LATEC) e Tiago Savignon (LATEC) por fazerem parte da minha banca avaliadora, por aceitarem o convite e serem tão gentis nesse processo de construção e aprendizado.

Agradeço a minha família, principalmente aos meus pais, Marcelo e Sandra, por sempre me apoiarem e me incentivarem, por me ouvirem falando sobre esse tema milhões de vezes, por me tranquilizarem e por sempre ser o meu porto seguro. Às minhas irmãs, Rebeca, Carolina e Sarah, pela parceria e por sempre me encorajarem a dar o meu melhor.

Agradeço às minhas amigas Brenda Gomes, Maria Luiza Seabra e Victória Santos, pela cumplicidade, por passarem por esse processo junto comigo, por todo apoio, conselhos e pelas inúmeras horas de ligação, sendo presentes em todo processo de construção desse trabalho. Vocês foram essenciais na minha vida acadêmica.

*Alice: Quanto tempo dura o que é eterno?
Coelho: Às vezes, apenas um segundo.
(Alice no País das Maravilhas- Lewis Carroll)*

RESUMO

A Doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa caracterizada pela significativa perda sináptica e morte neuronal, afetando áreas cognitivas do cérebro. É o tipo de demência que mais leva a óbito no mundo, embora ainda haja controvérsias quanto à sua etiologia. Um aumento contínuo no diagnóstico desta doença, com muitos casos apresentando forte base não genética, fez com que os neurocientistas se aproximassem recentemente da epigenética, que através do estudo das bases moleculares do DNA, busca compreender modificações geradas na estrutura da cromatina por meio dos mecanismos epigenéticos, que possam estar atreladas ao processo de neurodegeneração. Este trabalho objetiva estudar a relação dos mecanismos epigenéticos com a doença de Alzheimer através de uma revisão sistemática de literatura, com um recorte de 5 anos, identificando quais as contribuições dessa área na compreensão da doença de Alzheimer e quais as perspectivas de tratamento e diagnóstico indicadas.

A revisão de literatura indica que o Alzheimer consiste em uma cascata de modificações epigenéticas, que envolve diversos mecanismos que, em conjunto, alteram o estado da cromatina, e não é resultado de modificações isoladas. No entanto, pelo fato da aplicação da epigenética na área das neurociências ser muito recente, mais estudos se fazem necessários para uma melhor elucidação de seus mecanismos. Ademais, as epidrogas, como os inibidores de enzimas de acetilação e metilação, têm se mostrado promissores como medidas terapêuticas na busca por retardar a progressão da doença, assim como modificações epigenéticas específicas, como alterações nos miRNAs, têm sido identificados como biomarcadores da Doença de Alzheimer, o que contribui para a identificação e diagnóstico precoce da doença.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; epigenética; mecanismos epigenéticos.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Vista superior hipocampo	7
Figura 2: Áreas do córtex cerebral	7
Figura 3: Danos no cérebro causado pela perda celular	19
Figura 4: Representação Giro do Cíngulo anterior	21
Figura 5: Mecanismos epigenéticos de metilação do DNA e acetilação das histonas	24
Figura 6: Consequência dos danos nos neurônios	27
Figura 7: Acúmulo de emaranhados neurofibrilares nos neurônios e placas A β	27
Figura 8: Modificações nas histonas	29

LISTA DE SIGLAS

ANK1- Ankyrin 1

APOE- Apolipoproteína E

APP- Proteína Precursora de amiloide

A β - Beta-amilóide

BACE1- Beta-secretase 1

ChAT- Colina Acetiltransferase

DA- Doença de Alzheimer

DG- Giro Dentado

DNMT- DNA Metiltransferase

EOAD- Early Onset Alzheimer Disease (Alzheimer de início precoce)

EWAS- Estudo de Associação do Epigenoma

GWAS- Estudo de Associação Genômica

HAT- Histona Acetiltransferase

HDAC- Histona Desacetilase

LEARn- Latent- Early-Life Associated Regulation (Regulamentação Associada ao início da vida Latente)

lncRNA- long non coding RNA

LCR- Líquido Cefalorraquidiano

LOAD- Late Onset Alzheimer Disease (Alzheimer de início tardio)

MAPT- Microtúbulo Associado à Proteína Tau

miRNA- microRNA

NcRNA- Non coding RNA

NFT- Emaranhados Neurofibrilares

PSEN1- Presenilina-1

SAM- S-adenosilmetionina

SNC- Sistema Nervoso Central

TREM- Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells (Receptor de disparo expresso em células mielóides)

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	09
1.1 OBJETIVOS	10
1.1.1 Objetivo Geral	10
1.1.2 Objetivos Específicos	10
1.2 JUSTIFICATIVAS	10
2. ASPECTOS METODOLÓGICOS	12
3. ALZHEIMER	18
4. EPIGENÉTICA.....	22
5. RESULTADOS	24
5.1. ETIOLOGIA	24
5.2 PATOLOGIA	24
5.3 DIAGNÓSTICO	30
5.4 TRATAMENTO	31
6. DISCUSSÃO	33
7. CONCLUSÕES	36
8. REFERÊNCIAS	37

1 APRESENTAÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma das causas de demência mais comum e que mais leva a óbito atualmente (FALCO, 2016). A DA é um distúrbio neurodegenerativo que afeta as áreas do cérebro responsáveis pelas funções cognitivas, como o hipocampo (ver Figura 1), o córtex cerebral, o córtex entorrinal e o estriado ventral, causando significativa perda sináptica e morte neuronal nessas regiões (SERENIKI, 2008) (ver Figura 2). Distúrbios neurodegenerativos são caracterizados pela perda progressiva de neurônios e estão geralmente associados à faixa etária (BRAIN FACTS, 2018). Os sintomas podem se apresentar por volta dos 60 anos, sendo estes os casos mais comuns. Porém, há casos em que os sintomas se manifestam precocemente, e esta diferenciação da doença pode ser classificada como DA de início tardio e DA de início precoce ou DA familiar respectivamente, embora estas duas classificações não apresentem diferenças patológicas (FALCO, 2016). Segundo Avilla e Miotto, as funções executivas concernem à capacidade de planejar, sequenciar e executar funções cognitivas, logo, a diferenciação do envelhecimento normal para o desenvolvimento da DA, já que ambas podem apresentar perda de memória recente, está justamente nesse mecanismo. Casos de Alzheimer apresentam déficits nas funções executivas mesmo antes de apresentar déficits na memória, tendo como resultado, dificuldade de pensar em ações futuras, realizar tarefas longas com etapas, e dificuldade de automonitoramento, não conseguindo identificar erros nas atividades, por isso idosos com DA tendem a repetir mais histórias do passado que idosos saudáveis (AVILA; MIOTTO, 2003) .

Um estudo realizado por APRAHAMIAN, 2009, realizado nos Estados Unidos, em 1997, apresentou prevalência do número de casos da DA em 2,4 milhões de pessoas, sendo que este número aumentou para 4,5 milhões em 2000. O número de casos no Brasil é muito semelhante às estatísticas do exterior (SCAZUFCA, 2002). Um levantamento estatístico sobre o número de casos de demência nos países da Europa, América do Norte, Austrália e Japão, mostrou que entre 65 a 69 anos há um percentual de 1,9% de casos; de 70 a 74 anos 2,8%; 5,6% na faixa etária de 75 a 79 anos; 11,1% de 80 a 84 anos, e por fim a partir dos 85+ anos 23% de prevalência dos números de casos, ou seja, a partir dos 65 anos de idade dobra o número de prevalência de casos de demência a cada 5 anos (JORM, 1987).

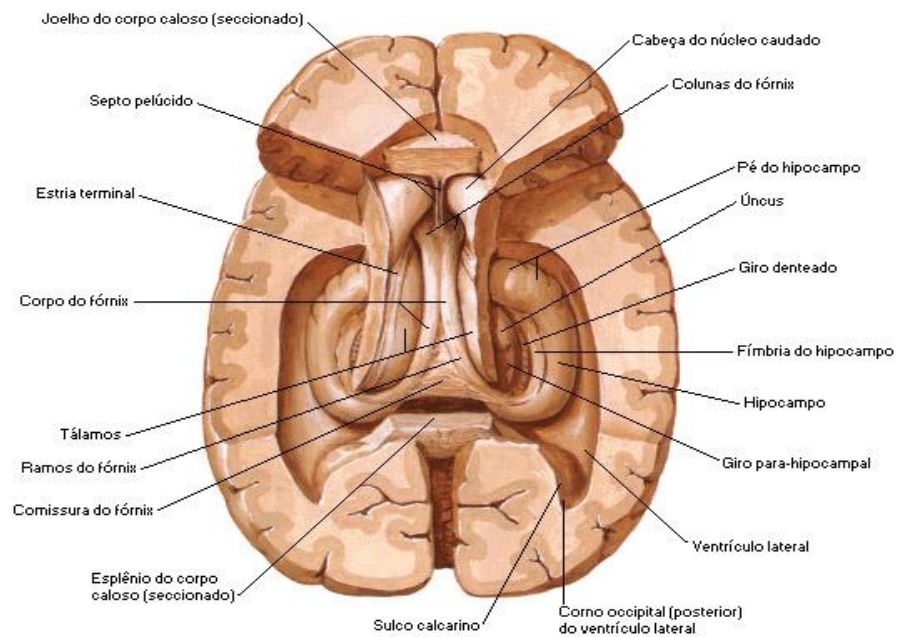


Figura 1- Vista superior hipocampo.
Fonte: (NETTER, 2000)

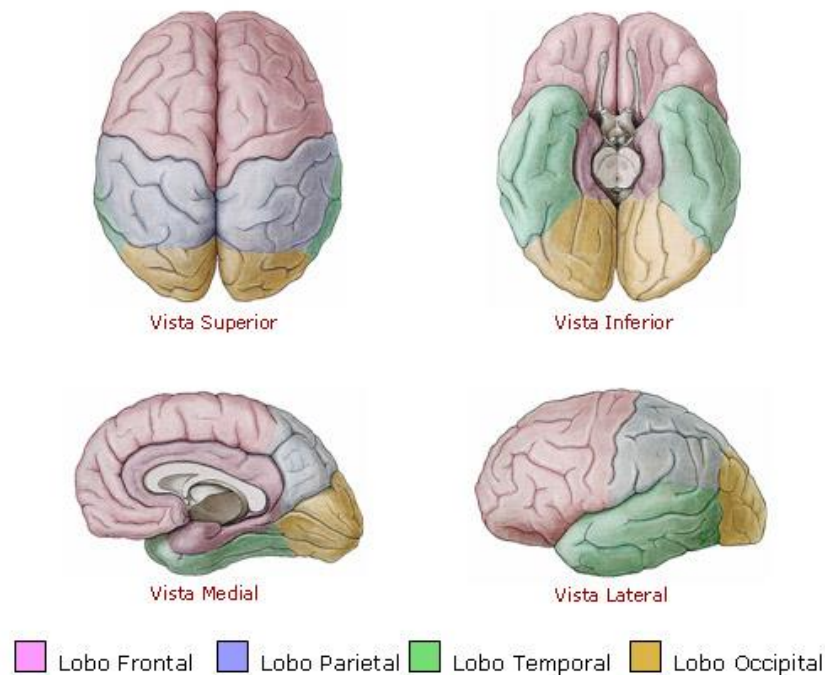


Figura 2- Áreas do córtex cerebral. O córtex consiste na parte mais superficial do cérebro. O córtex entorrinal se encontra no lobo temporal (representado pela verde), enquanto que o córtex estriado ventral se encontra no tálamo, área da parte do diencefalo do cérebro.

Fonte: (NETTER, 2011)

Um aumento contínuo no diagnóstico desta doença, com muitos casos apresentando forte base não genética, fez com que os neurocientistas se aproximassem recentemente da epigenética, que através do estudo das bases moleculares do DNA, busca compreender

modificações geradas na estrutura da cromatina por meio dos mecanismos epigenéticos, que possam estar atreladas ao processo de neurodegeneração.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 OBJETIVO GERAL

Estudar a relação dos novos conhecimentos e princípios epigenéticos descritos na literatura científica recente e seus impactos sobre a doença de Alzheimer.

1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever de forma geral a doença de Alzheimer e as bases da epigenética, e como estes conhecimentos se articulam no contexto deste trabalho.
- Apresentar como está representada na literatura científica a influência da epigenética acerca da compreensão dos fatores etiológicos e patogênicos associados à doença de Alzheimer.
- Compreender como a epigenética pode possibilitar uma evolução nas possibilidades diagnósticas e terapêuticas frente à doença de Alzheimer, segundo a literatura científica recente.

1.3 JUSTIFICATIVAS

A ideia do presente trabalho surgiu pelos meus interesses na área de neurociências, quando, ao participar e estudar para a Olimpíada de Neurociências do Rio de Janeiro (ONRJ), tive a oportunidade de conhecer mais sobre as doenças neurodegenerativas. Tal tema relaciona-se também a minha formação técnica na EPSJV, pela temática próxima a conhecimentos estudados na disciplina Biologia Molecular, uma vez que o estudo da epigenética se dá através da análise de bases moleculares.

Nos últimos anos observa-se um crescimento da população idosa no Brasil e no mundo, por conseguinte, dados da Federação Internacional de Alzheimer, a Alzheimer Disease International (ADI), apontam um aumento contínuo no número de casos de demências entre a população. O Alzheimer situa-se em 2º lugar nos tipos de demência que mais afetam as pessoas (Alzheimer's Disease International, 2009)

Já existem diversos estudos a respeito das doenças neurodegenerativas, porém ainda não há uma conclusão exata dos mecanismos e fatores que desencadeiam nesse fenômeno, por isso torna-se importante o estudo de novas hipóteses, como as indicadas pela epigenética, que são importantes, para que em breve possam ser desenvolvidas novas alternativas para a compreensão e enfrentamento a essas doenças.

Esperamos que esse trabalho sirva como referência de apoio às pesquisas realizadas nesse campo, compilando os principais dados sobre esta correlação e disponibilizando-os de forma acessível e objetiva aos interessados no tema.

2 ASPECTOS METODOLÓGICOS

A pesquisa adota uma abordagem qualitativa, que segundo Minayo (2007) propicia a criação de novas abordagens, a revisão e criação de novos conceitos e categorias durante a investigação, e proporciona um modelo de entendimento profundo de ligações entre diversos elementos, conduzindo à compreensão da manifestação do objeto de estudo em questão. O trabalho foi desenvolvido com base em uma revisão sistemática de literatura acerca do tema Mecanismos Epigenéticos e Doença de Alzheimer. Usamos como estratégias de pesquisa a revisão da literatura por meio da busca na base de dados BVS, no período de 5 anos (2015-2020), tendo como referência os descritores bibliográficos *Alzheimer disease* e *Mechanisms Epigenetics*. Utilizamos como critérios de inclusão: artigos que contenham, em seu resumo, correlação direta do Alzheimer com a epigenética; que apresentem objetivos, métodos e resultados claramente definidos no resumo de cada texto. Adotamos como critérios de exclusão: artigos que não atendam à delimitação de tempo de 5 anos; que não possuam correlação com a epigenética; que não possuam o artigo disponibilizado de forma completa e gratuita.

Na pesquisa realizada no dia 04 de fevereiro de 2020, de acordo com os descritores supramencionados, obtivemos um total de 132 artigos na base de dados BVS. A partir dos critérios iniciais de inclusão foram selecionados 69 artigos. Posteriormente, para análise das categorias analíticas, 16 artigos não apresentaram seus textos completos disponíveis de forma gratuita, necessitando de cadastro em sites e revistas científicas, e 1 artigo não apresentou correlação com os mecanismos epigenéticos e a DA, fugindo do objetivo proposto por este presente trabalho, portanto foram excluídos. Obtivemos, então, um total de 52 artigos (ver Tabela 1). Os artigos selecionados foram analisados com base nas contribuições da epigenética aplicadas às seguintes categorias analíticas: etiologia, patogenia, diagnóstico e tratamento.

TÍTULOS	AUTORES/ ANO
Down syndrome and Alzheimer's disease: common molecular traits beyond the amyloid precursor protein.	GOMEZ et al, 2020.
DNA methylation signature of human hippocampus in Alzheimer's disease is	ALTUNA et al, 2019.

linked to neurogenesis	
Early life exposure to lead (Pb) and changes in DNA methylation: relevance to Alzheimer's disease.	BIHAQI, 2019.
Meta-analysis of expression and methylation signatures indicates a stress-related epigenetic mechanism in multiple neuropsychiatric disorders	ZHU et al, 2019.
Epigenetic Modulation on Tau Phosphorylation in Alzheimer's Disease.	YU et al, 2019.
Epigenetic Modifications in Alzheimer's Neuropathology and Therapeutics	ESPOSITO; SHERR, 2019.
Epigenetics of chronic inflammatory diseases.	STYLIANOU, 2019.
The Epigenetics of Alzheimer's Disease: Factors and Therapeutic Implications	LIU et al, 2018.
Genomics: New Light on Alzheimer's Disease Research.	JUNG et al, 2018.
Pharmacoepigentic Interventions as Novel Potential Treatments for Alzheimer's and Parkinson's Diseases.	TEIJIDO; CACABELOS, 2018.
PLD3 epigenetic changes in the hippocampus of Alzheimer's disease.	BLANCO-LUQUIN et al, 2018.
DNA methylation in the APOE genomic region is associated with cognitive function in African Americans.	LIU et al, 2018.
Dysregulation of the epigenetic landscape of normal aging in Alzheimer's disease.	NATIVIO et al, 2018.
Role of Genetics and Epigenetics in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia.	FENOGLIO et al, 2018.
Recent studies on cellular and molecular mechanisms in Alzheimer's disease: focus	DUBEY et al, 2018.

on epigenetic factors and histone deacetylase.	
Concise Review: Regulatory Influence of Sleep and Epigenetics on Adult Hippocampal Neurogenesis and Cognitive and Emotional Function.	AKERS et al, 2018.
Meta-analysis of epigenome-wide association studies of cognitive abilities.	MARIONI et al, 2018.
Epigenetics in Alzheimer's Disease: Perspective of DNA Methylation.	QAZI et al, 2018.
Epigenetic regulation of astrocyte function in neuroinflammation and neurodegeneration.	NEAL; RICHARDSON, 2018.
Dysregulation of C-X-C motif ligand 10 during aging and association with cognitive performance.	BRADBURN et al, 2018.
Neuroepigenetic mechanisms in disease	CHRISTOPHER et al, 2017.
Epigenetics and DNA methylomic profiling in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases.	ROUBROEKS et al, 2017.
The Emerging Role of Proteomics in Precision Medicine: Applications in Neurodegenerative Diseases and Neurotrauma.	ALAAEDDINE et al, 2017.
Epigenetic mechanisms during ageing and neurogenesis as novel therapeutic avenues in human brain disorders.	DELGADO-MORALES et al, 2017.
Vitamin C, Aging and Alzheimer's Disease.	MONACELLI et al, 2017.
DNA Modifications and Alzheimer's Disease.	SMITH, 2017.
Opening up the DNA methylome of dementia.	DELGADO-MORALES; ESTELLER, 2017.

A genome-wide profiling of brain DNA hydroxymethylation in Alzheimer's disease.	ZHAO et al, 2017.
Adult neurogenesis and neurodegenerative diseases: A systems biology perspective.	HORGUSLUOGLU et al, 2017.
Circadian alterations during early stages of Alzheimer's disease are associated with aberrant cycles of DNA methylation in BMAL1.	CRONIN et al, 2017.
Engrammigenetics: Epigenetics of engram memory cells.	RIPOLI, 2017.
Recent Findings in Alzheimer Disease and Nutrition Focusing on Epigenetics.	ATHANASOPOULOS et al, 2016.
Increased DNA methylation near TREM2 is consistently seen in the superior temporal gyrus in Alzheimer's disease brain	SMITH et al, 2016.
New hope: the emerging role of 5-hydroxymethylcytosine in mental health and disease.	MADRID et al, 2016.
Neurogenesis-based epigenetic therapeutics for Alzheimer's disease (Review)	LI et al, 2016.
Epigenetic assimilation in the aging human brain.	OH et al, 2016.
Role of Epigenetics in Stem Cell Proliferation and Differentiation: Implications for Treating Neurodegenerative Diseases.	SRINAGESHWAR et al, 2016.
Human DNA methylomes of neurodegenerative diseases show common epigenomic patterns.	SANCHEZ-MUT et al, 2016.
Genome-wide DNA methylation profiling	WATSON et al, 2016.

in the superior temporal gyrus reveals epigenetic signatures associated with Alzheimer's disease	
Mecanismos epigenéticos en el desarrollo de la memoria y su implicación en algunas enfermedades neurológicas.	ROSALES-REYNOSO et al, 2016.
Regulatory RNAs and control of epigenetic mechanisms: expectations for cognition and cognitive dysfunction.	BUTLER et al, 2016.
New Insights into Epigenetic and Pharmacological Regulation of Amyloid-Degrading Enzymes.	NALIVAEVA et al, 2016.
Dissecting Complex and Multifactorial Nature of Alzheimer's Disease Pathogenesis: a Clinical, Genomic, and Systems Biology Perspective	TALWAR et al, 2016.
Targeting New Candidate Genes by Small Molecules Approaching Neurodegenerative Diseases	FAN et al, 2016.
[Signaling molecules in the brain and epigenetic factors in neurodegenerative and mental disorders].	GOMAZKOV, 2015.
Epigenetics and pharmacology.	STEFANSKA; MACEWAN, 2015.
Alterations in global DNA methylation and hydroxymethylation are not detected in Alzheimer's disease.	LASHLEY et al, 2015.
Epigenetic Alterations in Alzheimer's Disease.	SANCHEZ-MUT; GRAFF, 2015.
Epigenetic regulation of memory by acetylation and methylation of chromatin: implications in neurological disorders, aging, and addiction.	SEN, 2015.
Genetic dys-regulation of astrocytic	KARKI et al, 2015.

glutamate transporter EAAT2 and its implications in neurological disorders and manganese toxicity.	
Inhibition of Histone Methyltransferases EHMT1/2 Reverses Amyloid- β -Induced Loss of AMPAR	LIN et al, 2019.
CRTC1 4gene is differentially methylated in the human hippocampus in Alzheimer's disease	MENDIOROZ et al, 2016.

Tabela 1- Artigos selecionados para revisão sistemática.
 Fonte: O autor

3 DOENÇA DE ALZHEIMER

A DA foi primeiramente descrita em 1906 por Alois Alzheimer, psiquiatra e patologista alemão, no 37º Encontro de Psiquiatras do Sudeste da Alemanha como uma doença peculiar no córtex cerebral, pois ao analisar o encéfalo post-mortem de uma paciente diagnosticada com demência senil chamada August D., identificou, através de preparados histológicos, alterações neurofibrilares no citoplasma dos neurônios corticais. A partir desse estudo ampliou-se a análise a respeito das demências senis, compreendendo suas diversidades e fatores (ENGELHARDT; GOMES, 2015). Apesar de a doença ser diagnosticada apenas em 1907, ela já existia antes, sendo confundida com outros tipos de demência existentes (RIBEIRO, 2010).

Os sintomas da manifestação da doença começam com o esquecimento de acontecimentos recentes, as primeiras memórias a serem afetadas são as memórias de curto prazo, como o caminho de casa (SERENIKI, 2008), e isso pode ser explicado devido aos acúmulos de emaranhados neurofibrilares na região do hipocampo (BRAIN FACTS, 2018; RIBEIRO, 2010).

A perda neuronal (ver Figura 3) e de proteínas no hipocampo possui grande participação da proteína tau, que quando hiperfosforilada prejudica sua capacidade de estabilizar os microtúbulos, que possuem um papel importantíssimo no transporte intracelular. Isto gera efeitos degradantes para diversos processos celulares, resultando na perda ou declínio do transporte axonal ou dendrítico nos neurônios. A proteína tau possui outro importante papel no diagnóstico e identificação da DA, pelo agregamento de seus filamentos em neurônios e células gliais, preferencialmente da substância nigra. (DE PAULA, 2009).

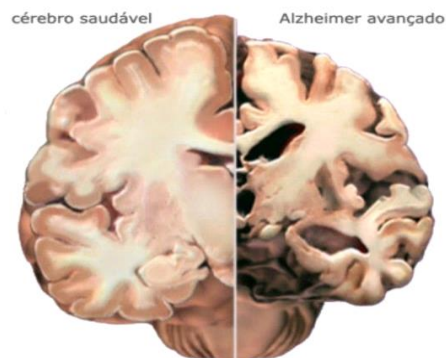


Figura 3- DANOS NO CÉREBRO CAUSADOS PELA PERDA CELULAR

Fonte: (JANNIS S. , 2021)

Mudanças comportamentais e humorais são outros sintomas observados no desenvolver da doença, tais como: agressividade, alucinações, hiperatividade, depressão, irritabilidade (SERENIKI, 2008), que ocorrem devido à significativa perda sináptica e neuronal, alterações na atividade do sistema colinérgico, serotoninérgico e noradrenérgico, no neocórtex frontal e parietal e em regiões do sistema límbico (MÜLLER-SPAHN, 2003). Bremenkamp descreve em seu estudo de corte transversal que, comportamento motor aberrante, agitação psicomotora e apatia foram os sintomas mais frequentemente encontrados e com maior gravidade em pacientes diagnosticados com a DA (BREMENKAMP, 2014).

A apatia está geralmente associada a alterações no giro do cíngulo anterior (ver Figura 4) e na parte medial do lobo frontal (DE PAULA, 2009).

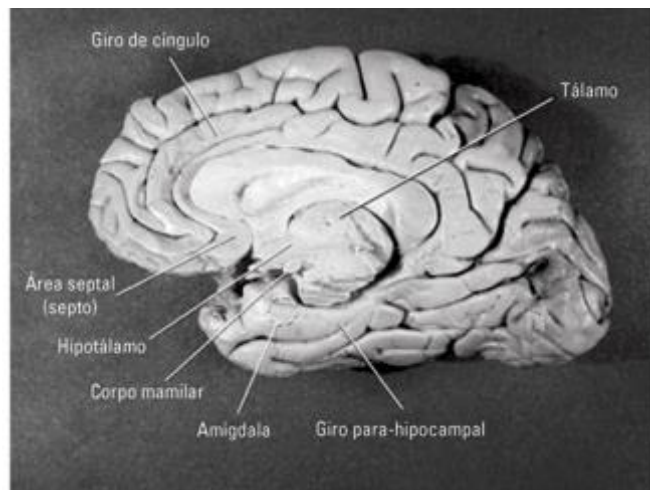


Figura 4- Representação do Giro do Cíngulo anterior.
Fonte: (ESPERIDIAO-ANTONIO, 2008).

Para o diagnóstico da DA utilizam-se critérios propostos pelos National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) juntamente com o Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) (tabela 2), sendo também usados os critérios do Manual de Diagnóstico e Estatística das Doenças Mentais (DSM) propostos pela Associação de Psiquiatria Americana versões III-R e IV (DSM-III-R e DSM IV). Porém, os pesquisadores e clínicos preferem usar os critérios da NINCDS-ADRDA para diagnóstico da DA (NITRINI, 2005).

Tabela 2- Critérios para diagnóstico de Alzheimer.

Diagnósticos para Demência de Alzheimer provável

I. Critérios**1. Demência estabelecida por exame clínico:****a. Documentado pelo Mini-Exame do Estado Mental ou similar;****b. Confirmado por avaliação neuropsicológica.****2. Déficit em duas ou mais áreas da cognição.****3. Piora progressiva da memória e de outras funções cognitivas.****4. Sem distúrbio da consciência.****5. Início entre 40 e 90 anos de idade.****6. Ausência de doenças sistêmicas ou cerebrais que poderiam provocar déficit progressivo da memória e cognição.****II. Dados de Suporte****1. Deterioração progressiva de funções cognitivas específicas como linguagem, habilidades motoras e perceptuais;****2. Atividades de vida diária comprometida;****3. História familiar de desordem semelhante;****4. Análise de LCR normal, alterações não-específicas no EEG e evidência de atrofia cerebral na tomografia computadorizada.****III. Compatível com:****1. Ocorrência de platôs no curso da doença;****2. Sintomas associados como alteração do comportamento, distúrbio do sono e perda de peso;****3. Outras anormalidades neurológicas em alguns como sinais motores (hipertonia, mioclonias, alteração da marcha na fase avançada da doença);****4. Crises convulsivas na fase avançada da doença;****5. Tomografia computadorizada normal para a idade.****IV. Quadros que tornam o diagnóstico improvável****1. Início súbito, apoplético;****2. Sinais neurológicos focais;****3. Distúrbio de marcha ou crises convulsivas no início ou precocemente no curso da doença.**

Fonte: APRAHAMIAN, 2009.

Existem diversas hipóteses etiológicas da DA de acordo com suas bases moleculares, sendo a mais antiga a hipótese colinérgica, proposta no início da década de 80, que consiste em disfunções no sistema colinérgico nos processos de amnésia e declínio cognitivo, pela diminuição da concentração da Colina Acetiltransferase (ChAT), responsável pela síntese de acetilcolina (Ach) no córtex e hipocampo, em casos de DA. Tempos depois surgiu a hipótese glutamatérgica, que consiste na disfunção de receptores glutamatérgicos, que podem gerar alterações no metabolismo celular, a chamada excitotoxicidade, resultando em processos neurodegenerativos, uma vez que o glutamato é principal neurotransmissor excitatório do Sistema Nervoso Central (SNC) (VALLI, 2014). Em 1992, é proposta a hipótese da cascata amilóide, tendo como características: exacerbados agregados de origem amilóide na porção extracelular do tecido cerebral, além de neurites distróficas, agregados anormais de fibras citoplasmáticas que envolvem emaranhados neurofibrilares, nos axônios, dendritos e corpos celulares, que levam à formação de placas senis e, conseqüente, morte celular; as posteriores hipóteses Oligomérica e metálica são consideradas por alguns autores uma amplificação da amilóide, por ter como base central os agregados do peptídeo beta-amilóide (A β) (FALCO, 2016). Há ainda uma hipótese mais recente sobre a etiologia da DA, a epigenética, que desvincula o surgimento da doença a fatores genéticos apenas, pois muitos casos apresentaram forte influência de fatores não-genéticos e uma menor base de fatores genéticos (FREITAS-SILVA, 2014). Mutações em diversas enzimas do maquinário epigenético têm sido relacionadas aos processos neurodegenerativos observadas na DA, como a dificuldade de aprendizagem e perda de memória (SANCHEZ-MUT; GRAFF, 2015).

4 EPIGENÉTICA

O conceito de epigenética surgiu em 1940, proposta pelo biólogo Conrad Waddington. Foi primeiramente descrita como um conjunto de interações entre genes e ambiente que formariam o chamado fenótipo (FREITAS-SILVA, 2014). Posteriormente foi redefinida como: a ciência que estuda as alterações de um cromossomo, que resultam em traços hereditários sem alterar a sequência de DNA (SANCHEZ-MUT; GRAFF, 2015). Com a chegada dos neurocientistas nesse ramo de estudo, chamados de “recém-chegados epigenéticos”, e pelo fato dos neurônios não se dividirem, este conceito teve de ser novamente revisto, pois contemplava o modelo de divisão celular, sendo bastante utilizado no desenvolvimento de pesquisas sobre o câncer (SANCHEZ-MUT; GRAFF, 2015). Portanto, embora ainda não haja um conceito unitário sobre o que é a epigenética (MASTROENI, 2011), esta pode ser considerada um estudo das mudanças estruturais na cromatina que modificam o fenótipo, sem alterar o genótipo, independente da divisão celular (SANCHEZ-MUT; GRAFF, 2015), através de mudanças químicas no DNA e nas histonas que acarretam em diversos processos neurobiológicos (SMITH; LUNNON, 2017).

A epigenética tem um importante papel na expressão e repressão gênica, pelo fato de interferir no fator transcricional, que ao ser inibido pode resultar no silenciamento ou repressão de alguns genes (MASTROENI, 2011). Dois dos principais mecanismos epigenéticos são a metilação do DNA e as modificações das proteínas de histonas (ver Figura 5). A metilação no DNA consiste na adição de um grupo metil a uma citosina precedida de uma guanina (CpG dinucleotídeos). O acúmulo desses dinucleotídeos formam as ilhas de CpG (SANCHEZ-MUT; GRAFF, 2015), o processo de metilação do DNA é catalisado pelas enzimas DNA metiltransferase, e essas ilhas de CpG são responsáveis pela expressão gênica. Alterações no equilíbrio dos padrões de metilação podem resultar em uma hipometilação, no qual ocorre um aumento na expressão gênica, ou hipermetilação, ocorrendo uma diminuição nos padrões de expressão gênica (COSTA, 2013).

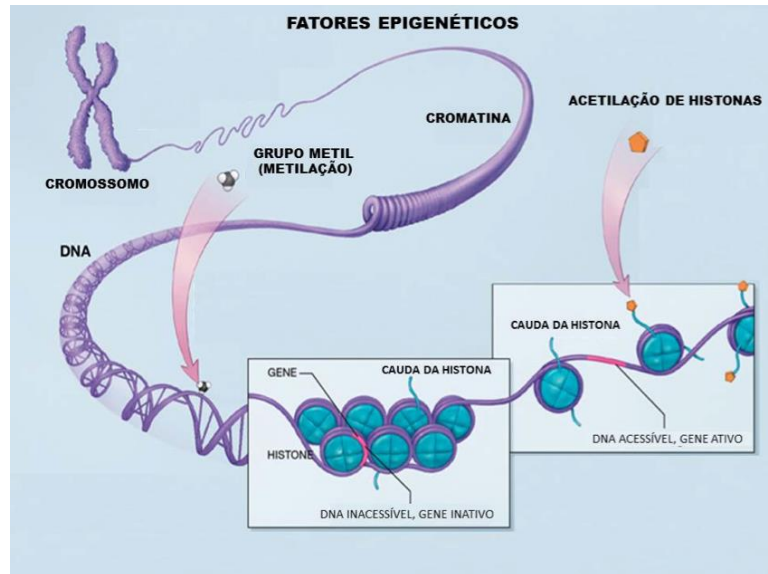


Figura 5- Mecanismos epigenéticos de metilação do DNA e acetilação das Histonas.
 Fonte: (National Institutes of Health, 2018).

Os mecanismos epigenéticos estão envolvidos em alterações da micro e macro estrutura da cromatina (MASTROENI, 2011). As histonas são proteínas responsáveis pela organização do DNA em nucleossomos e em fibras de cromatina, sendo consideradas proteínas de empacotamento de DNA (ESTELLER, 2008). As modificações nas histonas resultam em uma alteração nos fatores de transcrição de alguns genes (MASTROENI, 2011), através de um conjunto modificações pós-traducionais como metilação, acetilação e fosforilação (ESTELLER, 2008). Estas modificações químicas influenciam na interação entre o DNA e as proteínas histonas, alterando o enovelamento da cromatina e a atividade gênica. A acetilação ocorre através da enzima acetiltransferase, e nesse processo um grupo acetil é adicionado aos resíduos de lisinas das proteínas (COSTA, 2013). O resultado da acetilação é o relaxamento dos nucleossomos (SANCHEZ-MUT; GRAFF, 2015) que permite a ativação da cromatina, o que ocasiona um aumento transcrricional (MULLER, 2008).

Portanto, apesar de recente, o estudo da epigenética tem se mostrado importante para desenvolvimento futuro de tratamentos terapêuticos, diagnóstico e de medidas profiláticas para patologias diversas (COSTA, 2013), como a DA e outras doenças neurológicas, pois segundo Sanchez-Mut (2015) mutações nos mecanismos epigenéticos podem causar transtornos mentais graves. Diversos estudos têm mostrado a influência da epigenética na modelação do genoma, alteração da cromatina e transcrição gênica, e essas alterações atuarão sobre o processo de formação de memória e aprendizagem, sendo significativas para pacientes com DA (SANCHEZ-MUT; GRAFF, 2015).

5 RESULTADOS

5.1 ETIOLOGIA

Na primeira área de análise das hipóteses etiológicas, 4 artigos relacionaram o surgimento da DA à hipótese LEARN (Latent Early-life Associated Regulation), 5 artigos relacionaram os mecanismos epigenéticos como hipótese para a forma esporádica da doença, o Alzheimer de início tardio (LOAD), 2 propuseram a influência do Receptor de disparo expresso em células mielóides (TREM2) como fator etiológico, 1 propôs uma participação mais ativa do gene PLD3 na etiologia, 1 artigo relacionou a DA de origem familiar ou de início precoce (EOAD) à mutações nos genes Presenilina-1 (PSEN1) e 2 e à Proteína Precursora de amiloide (APP), e apenas 1 artigo discordou da hipótese da cascata amiloide como teoria etiológica da doença, sugerindo que a progressão da doença está mais fortemente associada aos emaranhados neurofibrilares. Observa-se, no entanto, que todos os artigos concordam que a DA é, na verdade, resultado de um conjunto de fatores e mecanismos que juntos desencadeiam na doença.

Hipóteses Etiológicas	Artigos relacionados
LEARN	ALTUNA et al, 2019; BIHAQI, 2019; DELGADO-MORALES; ESTELLER, 2017; SANCHEZ-MUT; GRAFF, 2015
Mecanismos epigenéticos como hipótese etiológica para LOAD	LIN et al, 2019; BIHAQI, 2019; QAZI et al, 2018; ROUBROEKS et al, 2017; TALWAR et al, 2016.
TREM2	TEIJIDO; CACABELOS, 2018; SMITH et al, 2016
PLD3	BLANCO-LUQUIN et al, 2018
Mutações na PSEN1 e 2 e no APP	SMITH; LUNNON, 2017
Progressão da doença associada aos NFTs	YU et al, 2019

Tabela 3- Hipóteses etiológicas e artigos correspondentes

5.2 PATOLOGIA

A respeito da categoria sobre a patologia da DA, 19 artigos apresentaram o efeito da proteína Tau sobre a DA, através dos fenômenos de hiperfosforilação e fosforilação desta, demonstrando que as disfunções no metabolismo da proteína exercem um importante papel na

disfunção sináptica e morte neuronal, que acarretam na neurodegeneração característica da DA (YU et al, 2019). Ademais, 25 artigos relataram o acúmulo do peptídeo A β como uma causa principal e primária da patologia do Alzheimer (JUNG et al, 2018) (MONACELLI et al, 2017) (LI et al, 2016), que ocorre pela clivagem da APP pelo Beta-secretase 1 (BACE1) (STYLIANOU, 2019; FENOGLIO et al, 2018; BUTLER et al, 2016; SEN, 2015; KARKI et al, 2015), por influência dos miRNAs (FENOGLIO et al, 2018), e γ -secretase (GOMEZ et al, 2020) (STYLIANOU, 2019; WATSON et al, 2016; NALIVAEVA et al, 2016). O seu acúmulo acarreta nos fenômenos de neuroinflamação (STYLIANOU, 2019; MONACELLI et al, 2017) de estresse oxidativo (BIHAQI, 2019; MONACELLI et al, 2017), déficits cognitivos (LIN et al, 2019; DUBEY et al, 2018) e danos nos astrócitos e neurônios que levam a perda neuronal (ver Figura 6) (LIN et al, 2019) (MONACELLI et al, 2017) (RIPOLI, 2017) (ATHANASOPOULOS et al, 2016) (NALIVAEVA et al, 2016). Dentre os artigos analisados, a proteína Tau juntamente com as placas A β são, juntas, o principal fator de progressão e desenvolvimento da DA pela formação de emaranhados neurofibrilares (NFTs), uma vez que as placas A β proporcionam ambientes estabilizadores para as NFTs, facilitando a toxicidade da Tau (GOMEZ et al, 2020) (ver Figura 7) e são relatados como marcas iniciais da doença (TEIJIDO; CACABELOS, 2018), causadores dos sintomas da DA (LI et al, 2016). As placas A β são reguladas pela apolipoproteína E (APOE), principalmente pelos seus alelos e4, e2 e e3 (JUNG et al, 2018) (DUBEY et al, 2018). O acúmulo de A β leva a hipometilação global (ROUBROEKS et al, 2017) (SMITH et al, 2016) (ROSALES- REYNOSO, 2016).

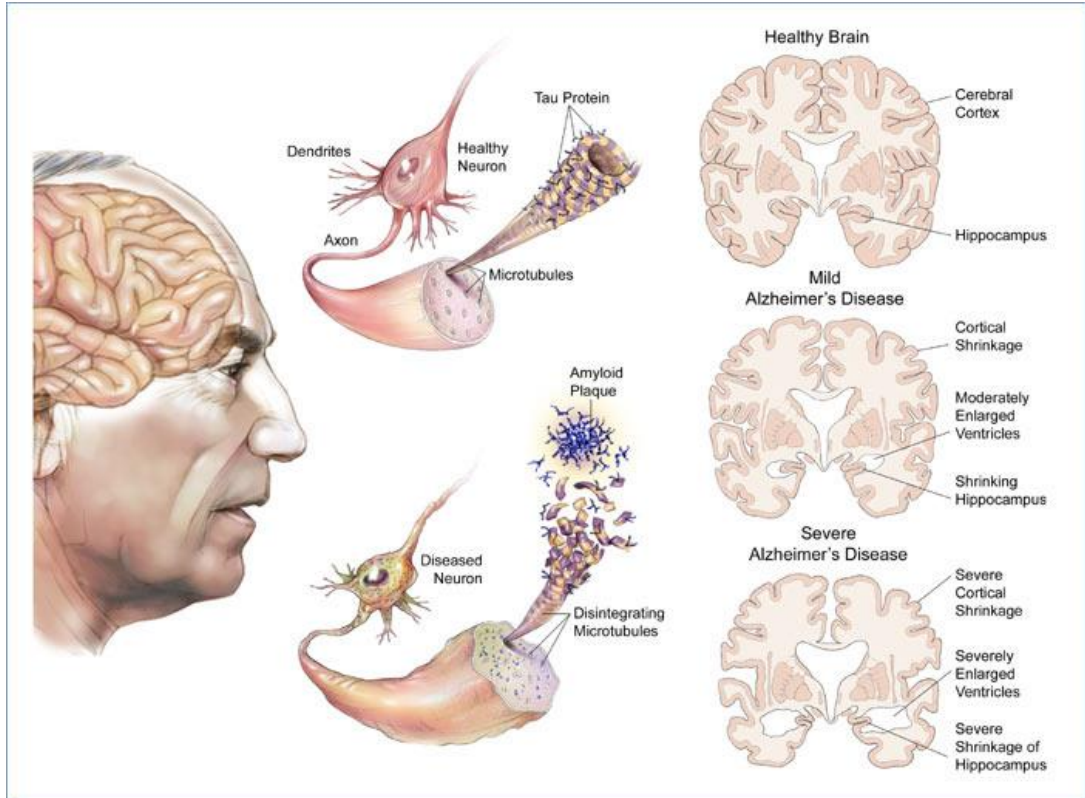


Figura 6- Consequência dos danos nos neurônios.
Fonte: (TAMANINI, 2009).

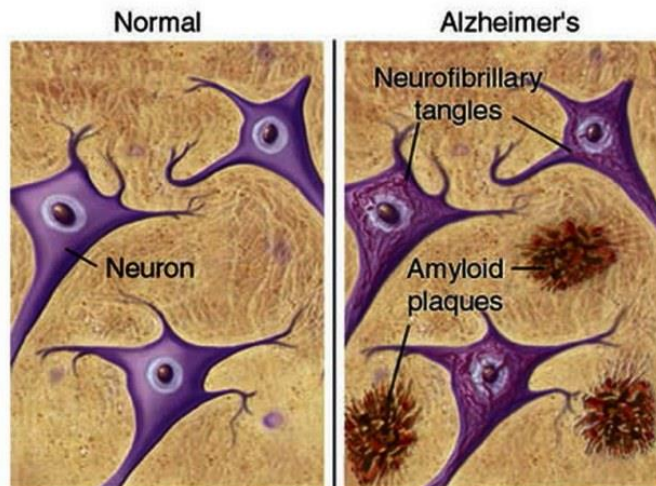


Figura 7- Acúmulo de emaranhados fibrilares nos neurônios e placas A β .
Fonte: (BrightFocus Foundation, 2015)

Acerca dos mecanismos epigenéticos, obtivemos 39 artigos acerca dos processos de metilação na DA. A metilação representa um mecanismo de integração entre genética e meio ambiente, por ser uma modificação que se desenvolve ao longo da vida (ALTUNA et al, 2019) (ROUBROEKS et al, 2017). É responsável por regular a expressão gênica através da atividade celular, por meio da repressão da transcrição de genes (YU et al, 2019) (DELGADO-MORALES; ESTELLER, 2017), sem modificar a sequência de DNA (BIHAQI, 2019) e são cruciais para diferenciação neuronal (ALTUNA et al, 2019). Além disso, a

metilação do DNA indica que a epigenética contribui para a susceptibilidade da DA (STYLIANOU, 2019). Está associada ao declínio cognitivo (STYLIANOU, 2019) (LIU et al, 2018) (ZHAO et al, 2017), envelhecimento (STYLIANOU, 2019) (LIU et al, 2018) e defeitos na plasticidade sináptica (STYLIANOU, 2019) (LIU et al, 2018) (QAZI et al, 2018) (ZHAO et al, 2017). As áreas afetadas por metilação estão ligadas às habilidades cognitivas globais (MARIONI et al, 2018). Pacientes com DA apresentam um maior padrão de repetição de elementos de DNA metilados em comparação a controles (NEAL; RICHARDSON, 2018).

A metilação consiste na adição de um grupamento 5 metil na posição 5' da citosina (5mc) (BIHAQI, 2019) (YU et al, 2019) (ESPOSITO; SHERR, 2019) (TEIJIDO; CACABELOS, 2018) (MARIONI et al, 2018) que é doada pela S-adenosilmetionina (SAM) (YU et al, 2019) (QAZI et al, 2018), considerada uma das maiores modificações epigenéticas, é um marcador característico da patologia da DA (ALTUNA et al, 2019), e são mediadas pela enzima DNA metiltransferase (DNMT1) (BIHAQI, 2019), sendo a DNMT1 a responsável pela manutenção da metilação do DNA durante a replicação do DNA (FENOGLIO et al, 2018) (QAZI et al, 2018) além de ser uma modificação pós traducional (YU et al, 2019). A hidroximetilação (a introdução de radicais hidroxil induzem a uma série de danos no DNA (BIHAQI, 2019) é mediada pela proteína TET, como resultado do estresse oxidativo (QAZI et al, 2018) (LI et al, 2016), tais enzimas são responsáveis por modificar o 5mC para 5hmC (ROUBROEKS et al, 2017) (DELGADO-MORALES; ESTELLER, 2017) (LASHLEY et al, 2015). A hiper/hipometilação do DNA pode facilitar o processo de morte neuronal (FAN et al, 2016). Em relação às proteínas histonas, a metilação do DNA, bem como a acetilação, da lisina e argina e histidinas podem neutralizar a interação entre histona e DNA, resultando na perda da estrutura da cromatina. A hipometilação está fortemente associada a DA enquanto que as CpGs são encontradas hipermetiladas (LIU et al, 2018; YU et al, 2019; STYLIANOU, 2019; TEIJIDO; CACABELOS, 2018; ATHANASOPOULOS et al, 2016; OH et al, 2016; SANCHEZ-MUT; GRAFF, 2015; SEN, 2015; WATSO et al, 2016).

A metilação do gene Ankyrin 1 (ANK1), gene responsável pela ativação da microglia e mobilidade celular (DELGADO-MORALES; ESTELLER, 2017), é um biomarcador da DA (ROUBROEKS et al, 2017) sendo encontrado hipermetilado na referida patologia (SMITH; LUNNON, 2017) (SANCHEZ-MUT; GRAFF, 2015), fenômeno característico dos estágios iniciais da doença (SANCHEZ-MUT et al, 2016) (FAN et al, 2016). Dois artigos relataram níveis de metilação em regiões do hipocampo aumentados na patologia da DA (TEIJIDO; CACABELOS, 2018) (BLANCO-LUQUIM, 2018), enquanto que outros 2 relataram uma

diminuição da metilação no hipocampo (YU et al, 2019) (SMITH; LUNNON, 2017), bem como no córtex entorrinal (RIPOLI, 2017) e frontal (KARKI et al, 2015).

A toxicidade por metais ativa uma cascata de eventos, ao alterar modificações no metabolismo das metilações, o que resulta em uma maior susceptibilidade das células para o estresse oxidativo (BIHAQI, 2019).

A acetilação, relatada por 18 artigos, é outro processo epigenético que desempenha um importante papel na progressão da DA, no qual a acetilação e a desacetilação têm o objetivo de tornar a estrutura do DNA mais acessível para os processos celulares (ESPOSITO; SHERR, 2019) (ver Figura 8) ao promover o acesso à maquinaria de transcrição dos genes (ATHANASOPOULOS et al, 2016) (SANCHEZ-MUT; GRAFF, 2015), através das histonas acetilases (HAT) e histonas desacetilases (HDAC) (YU et al, 2019) (ESPOSITO; SHERR, 2019) (JUNG et al, 2018) (NEAL; RICHARDSON, 2018), no qual as HATs atuam sobre as histonas com resíduos de lisina, neutralizando-as, e a HDAC desacetilam as histonas com resíduos de lisina (ESPOSITO; SHERR, 2019). Esses mecanismos são expressos pelos astrócitos (NEAL; RICHARDSON, 2018).

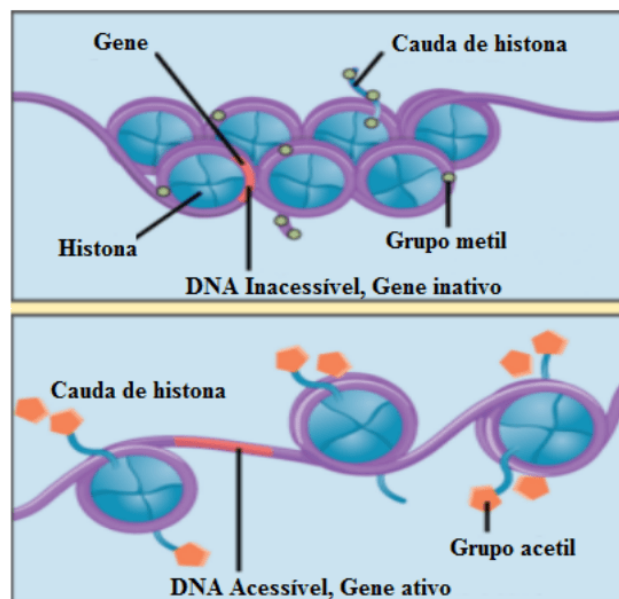


Figura 8- modificações nas histonas que tornam o DNA mais acessível; na primeira imagem o DNA está condensado devido a metilação das histonas, na segunda o processo de acetilação permite com que o DNA seja exposto e ocorra a expressão do gene.

Fonte: (SÁ, 2019)

A acetilação, então, concerne ao processo de modificação das histonas associadas a ativação transcricional (ESPOSITO; SHERR, 2019), uma vez que pode diminuir a afinidade entre histona e DNA (YU et al, 2019), pois ocorre na porção terminal das histonas. Observa-se, em casos de DA, um processo mais acelerado da acetilação, que impacta os potenciais a

longo prazo, fortemente atrelado à formação e perda de memória (ESPOSITO; SHERR, 2019) (JUNG et al, 2018) (ROSALES- REYNOSO, 2016). O aumento da acetilação reduz a resposta inflamatória e leva a um aumento da neuroproteção (NEAL; RICHARDSON, 2018).

Destaque para as histonas H3 e H4, que quando acetiladas estão associadas ao acúmulo de proteína Tau e de placas A β em cérebros acometidos pela DA (YU et al, 2019) (STYLIANOU, 2019) (TALWAR et al, 2016), e impactam a plasticidade sináptica (YU et al, 2019). Metais como Arsênio reduzem a acetilação global da lisina nas histonas H3 (ATHANASOPOULOS et al, 2016), e foi relatado um aumento na fosforilação do H3 no córtex frontal, e a diminuição deste no estriado (FAN et al, 2016). A histona H4K16ac, que desempenha seu papel no envelhecimento celular (NATIVIO et al, 2018), foi encontrada diminuída nos casos de DA (JUNG et al, 2018), e destaque similar é dado à HDCA2, que foi citada múltiplas vezes por estar envolvida com genes relacionados à memória e ao aprendizado, e na redução da neuroplasticidade (JUNG et al, 2018) (TEIJIDO; CACABELOS, 2018) (SANCHEZ-MUT; GRAFF, 2015), sendo encontrada aumentada no córtex entorrinal e no hipocampo (SEN, 2015). Além destes, há também a EHMT1 (histona-lisina N-metiltransferase 1) que desempenha um papel na deficiência intelectual (LIN et al, 2019).

Os RNAs são de extrema importância na DA, tendo em vista as características transcricionais envolvidas na patologia da doença, apresentado por 18 artigos. Em relação ao papel do RNA, deve-se destacar os miRNA, ncRNA (non coding RNA) e lncRNA (long non coding RNA). A respeito dos miRNA, este exerce função regulatória na expressão de genes associados à DA, afeta a expressão e a atividade da fosforilação da proteína Tau, sendo o miRNA-132 responsável pelo metabolismo da Tau (YU et al, 2019) e são considerados uns dos principais biomarcadores da patologia da DA (STYLIANOU, 2019). Sua expressão no hipocampo está relacionada ao processamento da amiloide, aos processos de neurogênese e à imunidade inata na DA (LIU et al, 2018). Alguns miRNAs podem regular positivamente a expressão gênica pelo enriquecimento de RNAm (RNA mensageiro) (DUBEY et al, 2018) (ATHANASOPOULOS et al, 2016). Os miRNA derivados dos exossomos exercem influência sobre a plasticidade neuronal (NEAL; RICHARDSON, 2018). Os miRNA também regulam a expressão do BACE1 (LI et al, 2016), e a expressão dos miRNA pode contribuir significativamente com a inibição da neurogênese (SRINAGESHWAR et al, 2016).

A respeito dos ncRNA e lncRNA os dados obtidos indicam que: o ncRNA está envolvido na regulação epigenética no recrutamento de complexos modificadores da cromatina (FENOGLIO et al, 2018). A regulação dos ncRNA é importante para compreendermos a patogênese da DA (STYLIANOU, 2019) (QAZI et al, 2018). A desregulação do lncRNA está atrelada aos processos de neurodegeneração e contribui para o aumento da expressão do BACE1 (FENOGLIO et al, 2018) (BUTLER et al, 2016). O lncRNA atua de maneira mais complexa que o miRNA, alterando a função do fator de transcrição, a atividade da RNA polimerase, a formação duplex DNA-RNA, e a repressão de fatores de alongamento (STEFANSKA; MACEWAN, 2015).

5.3 DIAGNÓSTICO

Em relação ao diagnóstico, com base em técnicas e mecanismos epigenéticos, 3 artigos apresentaram que o miRNA contribui para um diagnóstico precoce da DA, pois expressa os genes relacionados à DA (YU et al, 2019) (STYLIANOU, 2019). Sua circulação no sangue e líquido cefalorraquidiano são biomarcadores indicativos da progressão e estágio de desenvolvimento da DA (TEIJIDO; CACABELOS, 2018), ademais os biomarcadores no sangue são ótimos para indicar o estágio da doença (ALAAENDDINE, 2017). A metilação do DNA, encontrada em amostras periféricas, é um marcador útil para a triagem individual do risco de desenvolver a DA, auxiliando na detecção precoce da doença (LIU et al, 2018) (LIU et al, 2018). Para reconhecer os níveis de metilação, são usadas enzimas sensíveis à metilação, através de ensaios de ELISA com 5hmC (SANCHEZ-MUT; GRAFF, 2015). Discrepâncias no DNA ribossomal são indicadores de estágios iniciais e potencial avanço da DA (LIU et al, 2018).

O GWAS (estudo de associação genômica) é importantes para a identificação de mecanismos epigenéticos que atuam na progressão e desenvolvimento da DA, principalmente na de início tardio. São importantes, pois possibilitaram avanços na identificação das causas, consequências, implicações e possíveis tratamentos para DA (JUNG et al, 2018) (WATSON et al, 2016) (LASHLEY et al, 2015), uma vez que mapeiam os principais mecanismos de cada tipo de Alzheimer (SMITH; LUNNON, 2017). O EWAS (Estudo de associação do epigenoma) é muito similar ao GWAS, porém requer um menor número de amostras, e consiste no estudo do genoma a partir de marcas epigenéticas (ROUBROEKS et al, 2017) (DELGADO- MORALES, 2017) (SMITH; LUNNON, 2017).

Diagnósticos	Artigos relacionados
miRNA	YU et al, 2019; STYLIANOU, 2019; TEIJIDO; CACABELOS, 2018.
Metilação do DNA nas amostras periféricas	LIU et al, 2018; LIU et al, 2018; QAZI et al, 2018; SANCHEZ-MUT; GRAFF, 2015.
Biomarcadores	YU et al, 2019; TEIJIDO; CACABELOS, 2018; QAZI et al, 2018; SMITH; LUNNON, 2017; ALAAEDDINE, 2017.
GWAS	JUNG et al, 2017; SMITH; LUNNON, 2017; WATSON et al, 2016; LASHLEY et al, 2015.
EWAS	ROUBROEKS, 2017; DELGADO-MORALES et al, 2017; SIMTH; LUNNON, 2017.

Tabela 4- Diagnósticos e os artigos correspondentes.

5.4 TRATAMENTO

Por fim, a respeito dos tratamentos para a DA com base nos mecanismos epigenéticos, obtivemos as epidrogas, que são medicamentos, desenvolvidos a partir dos mecanismos epigenéticos, que previnem a ruptura de plasticidade sináptica e buscam reverter o comprometimento cognitivo. Estas epidrogas estão em estudo, e não foram aprovadas ainda para o uso em humanos, sendo testadas apenas em animais até agora, porém, representam um grande avanço na possibilidade de novas medidas de intervenção terapêutica (GOMEZ et al, 2020). Destaque deve ser dado para as drogas de desmetilação do DNA e inibidores HDAC e de DNMT (LIU et al, 2018), que são capazes de reverter algumas modificações epigenéticas causadas pela DA (AKERES, 2018) (DELGADO- MORALES, 2017). O HDAC e o DNMT possuem ainda a capacidade de ultrapassar a Barreira hematoencefálica (LIU et al, 2018).

Sobre o HDAC:

- Pode diminuir as respostas imunes mediadas pela microglia, reduzindo o excesso de inflamação presente na DA (ESPOSITO; SHERR, 2019) (QAZI et al, 2018);
- O HDAC6 pode reverter a fosforilação da Tau e restabelece a estabilidade dos microtúbulos (YU et al, 2019) (ESPOSITO; SHERR, 2019)

Além de restaurar deficiências cognitivas e funções de memória espacial (SEN, 2015), o VPA, 4-PBA, SAHA, TSA e nicotinamida têm mostrado bons resultados em experimentos com camundongos, nos quais os dois primeiros atuam sobre os agregados de A β , inibindo-os, e os 3 últimos atuam sobre os processos de acetilação, e todos atuam revertendo déficits cognitivos, restaurando habilidades de aprendizagem e memória (LIU et al, 2018).

Enzimas degradantes de amilóide, e inibidores destes peptídeos são marcas terapêuticas na DA (ESPOSITO; SHERR, 2019)(RIPOLI, 2017)(NALIVAEVA et al, 2016). Um dos mecanismos responsáveis pela redução da produção de placas A β é a S-adenosilmetionina (SAM) (QAZI et al, 2018), que restaura o controle epigenético da β -secretase (STEFANSKA; MACEWAN, 2015), melhora a capacidade de aprendizado e potenciação a longo prazo (QAZI et al, 2018), ou seja, melhora o desempenho cognitivo associado à DA (LI et al, 2016).

O tratamento com inibidores não seletivos de histonas desacetilases pode ajudar a reverter a perda de acetilação, e restabelecer a plasticidade cognitiva e sináptica (NATIVIO et al, 2018) (AKERES, 2018). A acetilação específica dos astrócitos pode ser um importante mediador de neurodegeneração (NEAL; RICHARDSON, 2018).

A regulação dos miRNA é um potencial terapêutico para a DA (YU et al, 2019) (QAZI et al, 2018), sendo um fator efetivo na inibição do APP e BACE1, atenuando as placas A β e a fosforilação da Tau (LIU et al, 2018).

6 DISCUSSÃO

A teoria etiológica LEARN, consiste na hipótese de que distúrbios neurodegenerativos e demência são resultados do acúmulo de modificações epigenéticas ao longo da vida que alteram a expressão de genes, com origem no período embrionário até a vida adulta (GOMEZ et al, 2020). Sobre os genes TREM2 e PLD3, apesar de serem relatados por ter uma participação nos processos etiológicos da doença, pouco se sabe sobre suas funções, regulação e envolvimento específico na doença, necessitando de mais estudos para melhor elucidação destes elementos. O PLD3 está associado ao desenvolvimento de DA de início tardio, e desempenha uma regulação negativa sobre os APPs. O gene TREM pode estar associado à patologia ou à susceptibilidade à DA, e está envolvido nos processos fagocíticos da microglia.

No que concerne às modificações da proteína Tau, a hiperfosforilação, bem como a fosforilação, acarretam processos de neuroinflamação (STYLIANOU, 2019) e neurodegeneração (LI et al, 2016).

A hiperfosforilação e fosforilação são resultados de diversos fatores como:

- Disfunção na manutenção da metilação e/ou acetilação das histonas H3 e H4 (no caso da fosforilação, que impede a passagem de informações epigenéticas (GOMEZ et al, 2020) (YU et al, 2019);
- Alelo e4 da APOE, que afeta o metabolismo da APP e conseqüentemente aumenta o acúmulo de A β (ESPOSITO; SHERR, 2019) (TEIJIDO; CACABELOS, 2018);
- Pelo aumento de miRNA e ncRNA, e no caso da DA, especificamente o miRNA-132 (YU et al, 2019) que leva a superexpressão da Tau (CHRISTOPHER et al, 2019). MiR-9 e miR-139 responsáveis pela desacetilação da tau (DELGADO- MORALES, 2017), miR-15, miR-16, miR-132, miR-497 associados ao acúmulo da tau fosforilada (SRINAGESHWAR et al, 2016).
- Aumento dos agregados A β , que proporciona ambientes estabilizadores para as NFTs (JUNG et al, 2018).
- Metilação dos Microtúbulos Associados à Proteína Tau (MAPT) colabora com a fosforilação, ao afetar os promotores da Tau (LI et al, 2016). A desregulação desse mecanismo está associada à progressão da DA.

Estágios avançados da DA indicam uma ruptura no relógio circadiano, pelas modificações no padrão de metilação, com o aumento deste. Este fenômeno está associado à degeneração de neurônios (CRONIN et al, 2017), uma vez que o sono está ligado ao processo de consolidação de memória no giro dentado (DG), através da interação hipocampo-córtex, a privação de sono diminui os neurônios do DG (AKERES, 2018), resultando na demência (QAZI et al, 2018).

Em relação às histonas, a DA apresenta um bloqueio epigenético, ou seja, um declínio generalizado na expressão gênica, que é influenciado pelas modificações nas histonas (ESPOSITO; SHERR, 2019). As metilações das histonas H3K4, H3K36, H3K79 estão associadas à expressão gênica, e a metilação dos H3K9, H3K27, H4K20 corresponde ao silenciamento gênico.

Dentre os fatores ambientais obtivemos que as vitaminas A, B, C e E, se tornam fatores de risco para o desenvolvimento da DA, devido ao acúmulo destes ao longo da vida. A vitamina B, no geral, é responsável por reduzir a progressão da demência e reduzir a metilação de DNA em pacientes com DA (FAN et al, 2016). Observa-se alterações nos níveis de vitamina B12 em pacientes com DA (BIHAQI, 2019), e quando reduzida pode induzir a PSEN1, β -secretase e BACE (DUBEY et al, 2018) (ATHANASOPOULOS et al, 2016). A atividade prejudicada da vitamina B é um dos principais fatores para hipometilação global (TEIJIDO; CACABELOS, 2018) (FAN et al, 2016). Além disso, a Vitamina B12 e B6, juntamente com o folato, exercem efeitos protetivos contra o declínio cognitivo (FAN et al, 2016). Vitaminas A, C e E podem reduzir a hipometilação anormal através de propriedades antioxidativas (DUBEY et al, 2018) (ATHANASOPOULOS et al, 2016).

Sobre os metais, encontrou-se a respeito do Chumbo, Cádmio, Arsênio, Alumínio, Zinco e Cobre.

- Chumbo: Relacionado a déficits cognitivos, afetando funções de aprendizado e memória. Reduz a expressão das DNMT1 e DNMT3A, devido à hipermetilação global, causando a hipometilação de genes de APP e BACE1, o que resulta no processamento anormal de amilóide (BIHAQI, 2019) (DUBEY et al, 2018) (ATHANASOPOULOS et al, 2016).

- Cádmio: leva à superexpressão de A β , resultando na perda de memória e retardo cognitivo (DUBEY et al, 2018) (ATHANASOPOULOS et al, 2016).

- Arsênio: leva à hipometilação do DNA e influencia a modificação das histonas, prejudicando o neurodesenvolvimento e função cognitiva (DUBEY et al, 2018) (ATHANASOPOULOS et al, 2016).

- Alumínio: ligado a neurodegeneração e DA de início tardio; provoca estresse oxidativo (ATHANASOPOULOS et al, 2016).

- Zinco: aumenta o depósito de placas A β (DUBEY et al, 2018).

- Cobre: relacionado à toxicidade A β (DUBEY et al, 2018).

Além de haver relatos sobre o Etanol, que pode causar dano cerebral e diminuição da função cognitiva; perda de estruturas corticais e subcorticais, morte neuronal e prejudica a neurogênese no hipocampo, resultando no estresse oxidativo e mudanças na transcrição de citocinas pró-inflamatória (DUBEY et al, 2018) (ATHANASOPOULOS et al, 2016); ATHANASOPOULOS et al, 2016, relata que pessoas alcoólatras apresentam perda significativa de estruturas corticais e subcorticais, devido ao consumo excessivo de álcool, o que resulta na diminuição da função cognitiva.

Quanto às marcas características descritas na DA, a neuroinflamação é um fenômeno importante, pois está atrelada ao acúmulo de placas A β , enquanto que o estresse oxidativo é um dos eventos iniciais da DA, relacionada à morte neuronal, no qual seu acúmulo gera os princípios da neurodegeneração. A desregulação do fator neurotrófico do cérebro (BDNFs) está associado à perda de memória e a ansiedade em pacientes com DA. O declínio de ácido ascórbico (AA) no cérebro pode estar associado a neurodegeneração, pois o AA é capaz de modular a atividade dos telômeros, o reparo do DNA e o estresse oxidativo (MONACELLI et al, 2017).

A dificuldade de aprovação e desenvolvimento de técnicas para intervenções terapêuticas está na inespecificidade do *locus*, podendo afetar inúmeros alvos (YU et al, 2019), o que faz com que a maioria dos estudos seja realizada em biomodelos. Além disso, uma das maiores dificuldades é encontrar moléculas que ultrapassem a barreira hematoencefálica (LIU et al, 2018). Ademais, os mecanismos epigenéticos podem alterar por si mesmo a maneira como respondemos aos medicamentos, alterando nossa resposta metabólica e farmacocinética (STEFANSKA; MACEWAN, 2015). Há ainda, para a DA, sugestões de terapias baseadas em drogas anti-inflamatórias, para suavizar marcas de neurodegeneração e frear a inflamação crônica em estágios iniciais da doença (HARGUSLUOGLU, 2017).

7 CONCLUSÕES

A Doença de Alzheimer deve ser compreendida como o resultado de uma ampla combinação de processos etiológicos e patológicos, associados a amplo espectro de diagnóstico e tratamentos. O Alzheimer não é simplesmente um estado avançado do envelhecimento, mas uma desregulação que causa mudanças estruturais na cromatina que são específicas desta doença, pelas alterações nas histonas que influenciam na interação DNA-histona, impactando a expressão de genes, bem como a neurogênese. Desse modo, as modificações epigenéticas devem ser compreendidas como estados da cromatina, ao invés de modificações pontuais com funções isoladas.

Faz-se de extrema importância o estudo da epigenética para compreensão da DA, uma vez que esta indica fortes bases em fatores ambientais e fenotípicos, visto que não impactam a sequência de nucleotídeos do DNA. Muitos estudos ainda são necessários para elucidar a cascata de eventos que resulta no Alzheimer, principalmente a respeito da metilação do DNA e da acetilação das histonas que resultam na neurodegeneração, neuroinflamação, estresse oxidativo e outros. Apesar de ser uma ciência que tem crescido nos últimos anos, por ser muito recente, ainda apresenta divergências nos resultados.

No que tange aos tratamentos e diagnósticos, os mecanismos epigenéticos se mostraram eficazes e promissores para que ocorra uma identificação precoce da doença, o que se faz de extrema importância para que medidas paliativas sejam tomadas, de modo a retardar a progressão da DA. Além disso, atualmente, o Alzheimer não tem cura, por isso é essencial o aperfeiçoamento de novas estratégias terapêutica, como as epidrogas, para moderar os sintomas e a progressão da doença, dada a sua capacidade de reverter algumas das alterações epigenéticas causadas pela DA, levando em consideração as particularidades de cada caso de Alzheimer, sendo este de origem familiar ou esporádica, para que os testes possam avançar da fase experimental e se tornarem efetivos no tratamento de seres humanos.

8 REFERÊNCIAS

AKERS, Katherine G. et al. **Concise review: regulatory influence of sleep and epigenetics on adult hippocampal neurogenesis and cognitive and emotional function.** *Stem cells*, v. 36, n. 7, p. 969-976, 2018. Acesso em: 25/07/2020. < Disponível em: <https://stemcellsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/stem.2815> >

ALAAEDDINE, Rana et al. **The emerging role of proteomics in precision medicine: applications in neurodegenerative diseases and neurotrauma.** *Personalised Medicine*, p. 59-70, 2017. Acesso em: 27/09/2020. < Disponível em: https://www.academia.edu/33663285/The_Emerging_Role_of_Proteomics_in_Precision_Medic_Application_in_Neurodegenerative_Diseases_and_Neurotrauma >

ALTUNA, Miren et al. **DNA methylation signature of human hippocampus in Alzheimer's disease is linked to neurogenesis.** *Clinical epigenetics*, v. 11, n. 1, p. 1-16, 2019. Acesso em 20/04/2020. < Disponível em: <https://clinicalepigeneticsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13148-019-0672-7> >

APRAHAMIAN, Ivan, MARTINELLI, José Eduardo; Yassuda, Mônica Sanches. **Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico.** *Rev Bras Clin Med*, v. 7, n. 6, p. 27-35, 2009. Acesso em 13/11/19. < Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2009/v7n1/a27-35.pdf> >

ATHANASOPOULOS, Dimitrios; KARAGIANNIS, George; TSOLAKI, Magda. **Recent findings in Alzheimer disease and nutrition focusing on epigenetics.** *Advances in Nutrition*, v. 7, n. 5, p. 917-927, 2016. Acesso em: 04/10/2020. < Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Recent-Findings-in-Alzheimer-Disease-and-Nutrition-Athanasopoulos-Karagiannis/09a9fb6bb16d0f75e3b20fcb8c958300b13aaec6> >

AVILA, Renata; Miotto, Eliane. **Funções executivas no envelhecimento normal e na doença de Alzheimer.** *Jornal Brasileiro de Psiquiatria.* , v.52, p.53 - 62, 2003. Acesso em: 02/05/2021. < Disponpivel em: https://www.researchgate.net/profile/Eliane-Miotto/publication/256498362_Executive_functions_in_normal_aging_and_Alzheimer%27s_disease/links/545a55900cf25c508c307f89/Executive-functions-in-normal-aging-and-Alzheimers-disease.pdf >

BARRETO, Madson Alan Maximiano et al. **As consequências da diminuição de dopamina produzida na substância nigra: uma breve reflexão.** *Interfaces Científicas-Saúde e Ambiente*, v. 4, n. 1, p. 83-90, 2015. Acesso em: 20/08/2020. < Disponível em: https://periodicos.set.edu.br/saude/article/view/2518/pdf_16 >

BIHAQI, Syed Waseem. **Early life exposure to lead (Pb) and changes in DNA methylation: relevance to Alzheimer's disease.** *Reviews on environmental health*, v. 34, n. 2, p. 187-195, 2019. Acesso em: 15/05/2020. < Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/reveh-2018-0076/html> >

BLANCO-LUQUIN, Idoia et al. **PLD3 epigenetic changes in the hippocampus of Alzheimer's disease.** *Clinical epigenetics*, v. 10, n. 1, p. 1-10, 2018. Acesso em: 20/06/2020. < Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6134774/pdf/13148_2018_Article_547.pdf >

BRADBURN, Steven et al. **Dysregulation of CXC motif ligand 10 during aging and association with cognitive performance.** *Neurobiology of aging*, v. 63, p. 54-64, 2018. Acesso em: 20/06/2020. < Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5805841/> >

BRAIN FACTS. **Brain Facts: a prime on the brain and nervous system.** Washington-DC: Society for Neuroscience, 2018.

BREMENKAMP, Mariana Gegenheimer et al. **Sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer: frequência, correlação e ansiedade do cuidador.** *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 17, n. 4, p. 763-773, 2014. Acesso em 14/10/19. < Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/273166559_Sintomas_neuropsiquiatricos_na_doenca_de_Alzheimer_frequencia_correlacao_e_ansiedade_do_cuidador >

BrightFocus Foundation. (2015). **Amyloid Plaques and Neurofibrillary Tangles.** Acesso em 18/03/2021. Disponível em: <<https://www.brightfocus.org/alzheimers-disease/infographic/amyloid-plaques-and-neurofibrillary-tangles> >.

BUTLER, Anderson A.; WEBB, William M.; LUBIN, Farah D. **Regulatory RNAs and control of epigenetic mechanisms: expectations for cognition and cognitive dysfunction.** *Epigenomics*, v. 8, n. 1, p. 135-151, 2016. Acesso em 25/08/2020. < Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5514977/pdf/epi-08-135.pdf> >

TAMANINI, Isabelle; CASTRO, Ana; PINHEIRO, Plácido, & PINHEIRO, Mírian. **Towards the early diagnosis of Alzheimer's disease: a multicriteria model structured on neuroimaging.** *Int. J. Soc. Humanist. Comput.*, 1, 203-217, 2009. Acesso em: 19/03/2021. < Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Towards-the-early-diagnosis-of-Alzheimer's-disease%3A-Tamanini-Castro/30f89ac3e5cdbe813544078c32f291a5e541e78e/figure/0> >

CHRISTOPHER, Michael A.; KYLE, Stephanie M.; KATZ, David J. **Neuroepigenetic mechanisms in disease.** *Epigenetics & chromatin*, v. 10, n. 1, p. 1-18, 2017. Acesso em 01/09/2020. < Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5644115/pdf/13072_2017_Article_150.pdf >

COSTA, Everton de Brito Oliveira; PACHECO, Cristiane. **Epigenética: regulação da expressão gênica em nível transcricional e suas implicações.** *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, v. 34, n. 2, p. 125-136, 2013. Acesso em 20/11/19. < Disponível em: <http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/semnabio/article/view/5142/13877> >

CRONIN, Peter et al. **Circadian alterations during early stages of Alzheimer's disease are associated with aberrant cycles of DNA methylation in BMAL1.** *Alzheimer's & Dementia*, v. 13, n. 6, p. 689-700, 2017. Acesso em: 01/09/2020. < Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5785929/pdf/nihms913103.pdf> >

DE PAULA, Vanessa JR; GUIMARÃES, Fabiana M.; FORLENZA, Orestes V. **Papel da proteína Tau na fisiopatologia da demência frontotemporal.** Archives of Clinical Psychiatry, v. 36, n. 5, p. 197-202, 2009. Acesso em 15/10/19. < Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rpc/v36n5/04.pdf> >

DELGADO-MORALES, Raúl et al. **Epigenetic mechanisms during ageing and neurogenesis as novel therapeutic avenues in human brain disorders.** Clinical epigenetics, v. 9, n. 1, p. 1-18, 2017. Acesso em: 15/07/2020. < Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5493012/pdf/13148_2017_Article_365.pdf >

DELGADO-MORALES, Raúl; ESTELLER, Manel. **Opening up the DNA methylome of dementia.** Molecular psychiatry, v. 22, n. 4, p. 485-496, 2017. Acesso em 15/07/2020. < Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5378809/pdf/mp2016242a.pdf> >

DUBEY, Harikesh; GULATI, Kavita; RAY, Arunabha. **Recent studies on cellular and molecular mechanisms in Alzheimer's disease: focus on epigenetic factors and histone deacetylase.** Reviews in the Neurosciences, v. 29, n. 3, p. 241-260, 2018. Acesso em 25/07/2020. < Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/322938061_Recent_studies_on_cellular_and_molecular_mechanisms_in_Alzheimer's_disease_Focus_on_epigenetic_factors_and_histone_deacetylase >

ENGELHARDT, Elias; GOMES, Marleide da Mota. **Alzheimer's 100th anniversary of death and his contribution to a better understanding of Senile dementia.** Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo , v. 73, n. 2, p.159-162, Feb.2015. Acesso em 02/10/19. < Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/anp/v73n2/0004-282X-anp-73-02-159.pdf> >

ESPERIDIAO-ANTONIO, Vanderson et al . Neurobiologia das emoções. **Rev. psiquiatr. clín.**, São Paulo , v. 35, n. 2, p. 55-65, 2008 . Acesso 29/04/21. <Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rpc/v35n2/a03v35n2.pdf>>

ESPOSITO, Michelle; SHERR, Goldie Libby. **Epigenetic modifications in Alzheimer's neuropathology and therapeutics.** Frontiers in neuroscience, v. 13, p. 476, 2019. Acesso em: 20/04/2020. < Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6524410/pdf/fnins-13-00476.pdf> >

ESTELLER, Manel. **Epigenetics in evolution and disease.** The Lancet, v. 372, p. S90-S96, 2008. Acesso em: 02/10/2019. < Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2808%2961887-5> >

FALCO, Anna De et al . **Doença de Alzheimer: Hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento.** Quím. Nova, São Paulo , v. 39, n. 1, p. 63-80, Jan. 2016 . Acesso em 02/10/19. < Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422016000100063 >

FAN, Hueng-Chuen et al. **Targeting new candidate genes by small molecules approaching neurodegenerative diseases.** International journal of molecular sciences, v. 17, n. 1, p. 26,

2016. Acesso em 12/10/2020. < Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/17/1/26/htm> >

FENOGLIO, Chiara et al. **Role of genetics and epigenetics in the pathogenesis of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia.** *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 62, n. 3, p. 913-932, 2018. Acesso em 20/05/2020. < Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5870004/pdf/jad-62-jad170702.pdf> >

FREITAS-SILVA, Luna Rodrigues; ORTEGA, Francisco Javier Guerrero. **A epigenética como nova hipótese etiológica no campo psiquiátrico contemporâneo.** *Physis*, Rio de Janeiro, v. 24, n. 3, p. 765-786, Sept. 2014. Acesso em 14/11/19. < Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/physis/v24n3/0103-7331-physis-24-03-00765.pdf> >

GOMAZKOV, O. A. **Signaling molecules in the brain and epigenetic factors in neurodegenerative and mental disorders.** *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*, v. 115, n. 10, p. 102-110, 2015. Acesso em 14/09/2020. < Disponível em: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikiatrii-im-s-s-korsakova/2015/10/downloads/ru/251997-729820151021> >

GOMES, Cristiano Mauro Assis; BORGES, Oto Neri. **Propriedades psicométricas do conjunto de testes da habilidade visuo espacial.** *Psico-USF*, v. 14, n. 1, p. 19-34, 2009. Acesso em 13/11/19. < Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/psuf/v14n1/a04v14n1.pdf> >

GOMEZ, Wileidy et al. **Down syndrome and Alzheimer's disease: common molecular traits beyond the amyloid precursor protein.** *Aging (Albany NY)*, v. 12, n. 1, p. 1011, 2020. Acesso em 01/04/2020. < Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6977673/pdf/aging-12-102677.pdf> >

HORGUSLUOGLU, Emrin et al. **Adult neurogenesis and neurodegenerative diseases: a systems biology perspective.** *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, v. 174, n. 1, p. 93-112, 2017. Acesso em: 10/07/2020. < Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4987273/pdf/nihms771255.pdf> >

JANNIS, S. (2021).. **Mais alterações no Cérebro.** *alz.org*. Acesso em 2021. Disponível em: <https://www.alz.org/brain_portuguese/09.asp >

JORM, Anthony. F; KORTEN, David.; HENDERSON, Alexander S. **The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature.** *Acta psychiatrica scandinavica*, v. 76, n. 5, p. 465-479, 1987. Acesso em 13/11/19. < Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0447.1987.tb02906.x> >

JUNG, Yeong Ju et al. **Genomics: new light on Alzheimer's disease research.** *International journal of molecular sciences*, v. 19, n. 12, p. 3771, 2018. Acesso em: 20/05/2020. < Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/12/3771/htm> >

KARKI, Pratap et al. **Genetic dys-regulation of astrocytic glutamate transporter EAAT2 and its implications in neurological disorders and manganese toxicity.** *Neurochemical research*, v. 40, n. 2, p. 380-388, 2015. Acesso em 23/09/2020. < Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4308576/pdf/nihms-616861.pdf> >

LASHLEY, Tammarn et al. **Alterations in global DNA methylation and hydroxymethylation are not detected in Alzheimer's disease.** *Neuropathology and applied neurobiology*, v. 41, n. 4, p. 497-506, 2015. Acesso em 21/09/2020. < Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4879505/pdf/NAN-41-497.pdf> >

LI, Xueyuan; BAO, Xinjie; WANG, Renzhi. **Neurogenesis-based epigenetic therapeutics for Alzheimer's disease.** *Molecular Medicine Reports*, v. 14, n. 2, p. 1043-1053, 2016. Acesso em 04/10/2020. < Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/mmr/14/2/1043> >

LIN, Lin et al. **Inhibition of histone methyltransferases EHMT1/2 reverses amyloid- β -induced loss of AMPAR currents in human stem cell-derived cortical neurons.** *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 70, n. 4, p. 1175-1185, 2019. Acesso em 20/04/2020. < Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6995284/pdf/nihms-1068531.pdf> >

LIU, Jiaxuan et al. **DNA methylation in the APOE genomic region is associated with cognitive function in African Americans.** *BMC medical genomics*, v. 11, n. 1, p. 1-13, 2018. Acesso em 13/05/2020. < Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5941603/pdf/12920_2018_Article_363.pdf >

LIU, Xiaolei; JIAO, Bin; SHEN, Lu. **The epigenetics of Alzheimer's disease: factors and therapeutic implications.** *Frontiers in genetics*, v. 9, p. 579, 2018. Acesso em: 13/05/2020. < Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2018.00579/full> >

MADRID, Andy; PAPALE, Ligia A.; ALISCH, Reid S. **New hope: the emerging role of 5-hydroxymethylcytosine in mental health and disease.** *Epigenomics*, v. 8, n. 7, p. 981-991, 2016. Acesso em: 23/07/2020. < Disponível em: <https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/epi-2016-0020#:~:text=Recently%2C%20genome%2Dwide%20disruptions%20of,to%20the%20field%20of%20psychiatry.>> >

MARIONI, Riccardo E. et al. **Meta-analysis of epigenome-wide association studies of cognitive abilities.** *Molecular psychiatry*, v. 23, n. 11, p. 2133-2144, 2018. Acesso em 30/06/2020. < Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6035894/pdf/41380_2017_Article_8.pdf >

MASTROENI, Diego et al. **Epigenetic mechanisms in Alzheimer's disease.** *Neurobiology of aging*, v. 32, n.7, p. 1161-1180, 2011. Acesso em 17/11/19. < Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3115415/pdf/nihms283181.pdf> >

MENDIOROZ, Maite et al. **CRTC1 gene is differentially methylated in the human hippocampus in Alzheimer's disease.** *Alzheimer's research & therapy*, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2016. Acesso em 24/07/2020. < Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4837517/pdf/13195_2016_Article_183.pdf >

MINAYO, Maria Cecilia S. **O Desafio do Conhecimento: Pesquisa Qualitativa em Saúde.** 10. ed. São Paulo: HUCITEC, 2007. 406 p.

MONACELLI, Fiammetta et al. **Vitamin C, aging and Alzheimer's disease**. *Nutrients*, v. 9, n. 7, p. 670, 2017. Acesso em: 04/10/2020. < Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537785/pdf/nutrients-09-00670.pdf> >

MULLER, Henrique Reichman; PRADO, Karin Braun. **Epigenética: um novo campo da genética**. *Rubs*, v. 1, n. 3, p. 61-69, 2008. Acesso em: 14/11/2019. < Disponível em: http://www.colegiogregormendel.com.br/gm_colegio/pdf/2012/textos/3ano/biologia/8.pdf >

MÜLLER-SPAHN, Franz. **Behavioral disturbances in dementia**. *Dialogues in clinical neuroscience* vol. 5, n.1, p. 49-59, 2003. Acesso em 04/10/19. < Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181717/pdf/DialoguesClinNeurosci-5-49.pdf> >

NALIVAEVA, Natalia N.; BELYAEV, Nikolai D.; TURNER, Anthony J. **New insights into epigenetic and pharmacological regulation of amyloid-degrading enzymes**. *Neurochemical research*, v. 41, n. 3, p. 620-630, 2016. Acesso em: 25/08/2020. < Disponível em: <https://www.readcube.com/articles/10.1007%2Fs11064-015-1703-1> >

National Institutes of Health. U.S. Department of Health & Human Services (2018). **National Institutes of Health- the common fund**. Acesso em 18/03/2021. Disponível em: <<https://commonfund.nih.gov/epigenomics/figure>>.

NATIVIO, Raffaella et al. **Dysregulation of the epigenetic landscape of normal aging in Alzheimer's disease**. *Nature neuroscience*, v. 21, n. 4, p. 497-505, 2018. Acesso em 15/07/2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41593-018-0101-9> >

NEAL, Matthew; RICHARDSON, Jason R. **Epigenetic regulation of astrocyte function in neuroinflammation and neurodegeneration**. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, v. 1864, n. 2, p. 432-443, 2018. Acesso em: 08/07/2020. < Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5743548/pdf/nihms918534.pdf> >

NETTER, Frank H.. **Atlas de Anatomia Humana**. 2ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.

NETTER: Frank H. Netter. **Atlas De Anatomia Humana**. 5 ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2011. Acesso em 29/04/21.

NITRINI, Ricardo et al. **Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: Avaliação cognitiva e funcional**. *Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 2005. Acesso em 13/11/19. < Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/anp/v63n3a/a34v633a.pdf> >

OH, Gabriel et al. **Epigenetic assimilation in the aging human brain**. *Genome biology*, v. 17, n. 1, p. 1-11, 2016. Acesso em 23/07/2020. < Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4848814/pdf/13059_2016_Article_946.pdf >

QAZI, Talal Jamil et al. **Epigenetics in Alzheimer's disease: perspective of DNA methylation**. *Molecular Neurobiology*, v. 55, n. 2, p. 1026-1044, 2018. Acesso em:

08/07/2020. < Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12035-016-0357-6> >

RIBEIRO, Cléris Ferreira. **Doença de Alzheimer: a principal causa de demência nos idosos e seus impactos na vida dos familiares e cuidadores.** 2010. Acesso em 04/10/19. < Disponível em: <https://www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/3057.pdf> >

RIPOLI, Cristian. **Engrampigenetics: Epigenetics of engram memory cells.** Behavioural brain research, v. 325, p. 297-302, 2017. Acesso em: 04/10/2020. < Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166432816311470?via%3Dihub> >

ROSALES-REYNOSO, M. A. et al. **Mecanismos epigenéticos en el desarrollo de la memoria y su implicación en algunas enfermedades neurológicas.** Neurologia, v. 31, n. 9, p. 628-638, 2016. Acesso em: 20/08/2020. < Disponível em: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-mecanismos-epigeneticos-el-desarrollo-memoria-S0213485314000310> >

ROUBROEKS, Janou AY et al. **Epigenetics and DNA methylomic profiling in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases.** Journal of neurochemistry, v. 143, n. 2, p. 158-170, 2017. Acesso em: 04/09/2020. < Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jnc.14148> >

SÁ, G. (02 de Abril de 2019). *Profissão Biotec.* Acesso em 18/03/2021. Disponível em:<<https://profissaobiotec.com.br/biotecnologia-e-autismo/>>.

SANCHEZ-MUT, Jose V.; GRÄFF, Johannes. **Epigenetic Alterations in Alzheimer's Disease.** Frontiers in Behavioral Neuroscience, v. 9, p. 347, 2015. Acesso em 14/11/19. < Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2015.00347/full> >

SANCHEZ-MUT, Jose Vicente et al. **Human DNA methylomes of neurodegenerative diseases show common epigenomic patterns.** Translational psychiatry, v. 6, n. 1, p. e718-e718, 2016. Acesso em: 28/07/2020. < Disponível em: <https://www.nature.com/articles/tp2015214> >

SCAZUFCA, Marcia et al . **Investigações epidemiológicas sobre demência nos países em desenvolvimento.** Rev. Saúde Pública, São Paulo , v. 36, n. 6, p. 773-778, Dec. 2002. Acesso em: 15/03/2021.< Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003489102002000700018&lng=en&nrm=iso>

SEN, Nilkantha. **Epigenetic regulation of memory by acetylation and methylation of chromatin: implications in neurological disorders, aging, and addiction.** Neuromolecular medicine, v. 17, n. 2, p. 97-110, 2015. Acesso em: 23/09/2020. < Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12017-014-8306-x> >

SERENIKI, Adriana; VITAL, Maria Aparecida B. F. **A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos.** Rev Psiquiatr Rio Gd Sul, v. 30, n. 1 supl 0, 2008. Acesso em 02/10/19. < Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rprs/v30n1s0/v30n1a02s0.pdf> >

SMITH, Adam R. et al. **Increased DNA methylation near TREM2 is consistently seen in the superior temporal gyrus in Alzheimer's disease brain.** *Neurobiology of aging*, v. 47, p. 35-40, 2016. Acesso em: 04/10/2020. < Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5747529/pdf/nihms810290.pdf> >

SMITH, Rebecca G.; LUNNON, Katie. **DNA modifications and Alzheimer's disease.** *Neuroepigenomics in Aging and Disease*, p. 303-319, 2017. Acesso em: 04/09/2020. < Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-53889-1_16 >

SRINAGESHWAR, Bhairavi et al. **Role of epigenetics in stem cell proliferation and differentiation: implications for treating neurodegenerative diseases.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 17, n. 2, p. 199, 2016. Acesso em: 08/10/2020. < Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/17/2/199>>

STEFANSKA, Barbara, & MACEWAN, David J. **Epigenetics and pharmacology.** *British journal of pharmacology*, 172(11), 2701–2704, 2015. Acesso em: 21/09/2020. < Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bph.13136> >

STYLIANOU, Eleni. **Epigenetics of chronic inflammatory diseases.** *Journal of inflammation research*, v. 12, p. 1, 2019. Acesso em: 01/04/2020. < Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4439868/pdf/bph0172-2701.pdf>>

TALWAR, Puneet et al. **Dissecting complex and multifactorial nature of Alzheimer's disease pathogenesis: a clinical, genomic, and systems biology perspective.** *Molecular neurobiology*, v. 53, n. 7, p. 4833-4864, 2016. Acesso em: 27/08/2020. < Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-015-9390-0> >

TEJIDO, Oscar; CACABELOS, Ramón. **Pharmacoepiggenomic interventions as novel potential treatments for Alzheimer's and Parkinson's diseases.** *International journal of molecular sciences*, v. 19, n. 10, p. 3199, 2018. Acesso em 13/05/2020. < Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6213964/pdf/ijms-19-03199.pdf> >

WATSON, Corey T. et al. **Genome-wide DNA methylation profiling in the superior temporal gyrus reveals epigenetic signatures associated with Alzheimer's disease.** *Genome medicine*, v. 8, n. 1, p. 1-14, 2016. Acesso em 29/07/2020. < Disponível em: <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-015-0258-8> >

YU, Chao-Chao et al. **Epigenetic modulation on tau phosphorylation in Alzheimer's disease.** *Neural plasticity*, v. 2019, 2019. Acesso em: 10/04/2020. < Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/np/2019/6856327/> >

ZHAO, Jinying et al. **A genome-wide profiling of brain DNA hydroxymethylation in Alzheimer's disease.** *Alzheimer's & Dementia*, v. 13, n. 6, p. 674-688, 2017. Acesso em: 15/07/2020. < Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6675576/pdf/nihms-1506630.pdf> >

ZHU, Kaiyi et al. **Meta-analysis of expression and methylation signatures indicates a stress-related epigenetic mechanism in multiple neuropsychiatric disorders.** *Translational psychiatry*, v. 9, n. 1, p. 1-12, 2019. Acesso em: 10/04/2020. < Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41398-018-0358-5> >