

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM**

Carla Nunes Fonseca Fernandes

**ALTERAÇÕES GENÉTICAS ASSOCIADAS AO GENE APOE EM PESSOAS COM
DECLÍNIO COGNITIVO SUBJETIVO (DCS): UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SÃO CARLOS -SP
2022

Carla Nunes Fonseca Fernandes

**ALTERAÇÕES GENÉTICAS ASSOCIADAS AO GENE APOE EM PESSOAS COM
DECLÍNIO COGNITIVO SUBJETIVO (DCS): UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em enfermagem; ao Departamento de Enfermagem da Universidade Federal de São Carlos, para obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Carvalho do Vale

Coorientador: Prof. Dr. Anderson Ferreira da Cunha

São Carlos-SP
2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem

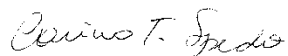
Folha de aprovação



Prof. Dr. FRANCISCO DE ASSIS CARVALHO DO VALE
Instituição: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS (UFSCar)



Profa. Dra. Carlene Souza Silva Manzini
Instituição: UNIVERSIDADE DE ARARAQUARA - UNIARA



Prof. Dra. Carina Tellaroli Spedo
Instituição: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS (UFSCar)

AGRADECIMENTO

Pois, Nele, foram criadas todas as coisas, nos céus e sobre a terra, as visíveis e as invisíveis.” *Colossenses 1.16a*

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Francisco de Assis Carvalho do Vale, por tudo que me ensinou como orientador e como pessoa.

Agradeço ao Prof. Dr. Anderson Ferreira da Cunha por ter aberto a oportunidade de trabalharmos juntos e cooperador na busca do conhecimento.

Agradeço a todos meus professores da UFSCar especialmente professoras Roseli e Vivian que tanto nos apoiaram para que este processo fosse concluído.

Agradeço aos integrantes do grupo de Serviço de Neurologia Cognitiva-comportamental da UFSCar (SNC-UFSCar) que participaram da minha caminhada no mestrado; a vocês, Carina, Mariana, Ana Claudia, Estela, Caio e, especialmente a você, Fernanda Rozendo, que o tempo todo esteve comigo nesta caminhada.

Agradeço à minha querida colega Gabriela Marques Pereira Mota

Agradeço a meu esposo amado, meu companheiro que sempre me apoia e estimula a prosseguir em meio as dificuldades, meu grande amor.

E agradeço ao meu Jesus, meu amigo fidelíssimo e grande em misericórdia. Toda honra e glória sejam dadas a tí, meu amado Salvador.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

Dedico este trabalho ao meu amado pai, José Nunes da Silva, e à minha querida e amada mãe, Elisa Nunes da Silva (Em memória)

RESUMO

O declínio cognitivo subjetivo (DCS) consiste numa autopercepção de declínio cognitivo, sem comprometimento objetivo nos testes cognitivos e sem comprometimento funcional nas atividades da vida diária. Representa um estágio de transição entre o estado assintomático e o prejuízo das funções cognitivas. Estudos apontam que as bases neurobiológicas participam do processo da perda da função cognitiva ainda em estágios iniciais o DCS. Existem evidências que os processos neurobiológicos estejam relacionados a polimorfismos em diferentes posições de nucleotídeos do gene que codifica para a apolipoproteína E (*APOE*), alterando a sequência dos aminoácidos originais e modificando as suas propriedades estruturais. Acredita-se, portanto, que essas alterações possam influenciar nas propriedades funcionais da *APOE* e promover o acúmulo de placas β -amiloide e a formação de emaranhados neuro fibrilares. Ainda não se sabe em detalhes os mecanismos moleculares e fisiológicos que levam a estas condições clínicas e por isso correlacionar os estudos já desenvolvidos visando o aprofundamento destas questões são fundamentais. Realizamos uma coleta de dados que relacionam o gene *APOE* com o DCS, pelas bibliotecas: PubMed, Mendeley e Web of Science, no período de junho até agosto de 2021. O modelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis), foi utilizado para a construção desta revisão sistemática. Foram Identificados 90 estudos, dos quais 34 atenderam aos critérios de inclusão. Foram excluídos 56 estudos pelos seguintes critérios: não apresentar características relacionadas ao DCS e genótipo *APOE*; pesquisas com animais; revisão sistemática ou meta-análise; outro biomarcador genético; receptor proteico ou fator hormonal; capítulo de livro; DCS ou *APOE* relacionado a outra doença ou DA de início precoce, que não é associado a *APOE* como fator de risco; ou artigos que não tratam da fase pré-clínica ou ano inferior a data estipulada para o estudo. Os dados relacionados apontados nessa revisão de literatura corroboram com a literatura na possível existência de uma relação clara entre o DCS e o genótipo *APOE* especificamente no alelo $\epsilon 4$ no comprometimento da memória em suas fases iniciais

Palavras-chave: *APOE*, DCS, memória, Alzheimer, tau, β -amiloide

ABSTRAT

Subjective cognitive decline (SCD) consists of a self-perception of cognitive decline, with no objective impairment on cognitive tests and no functional impairment in activities of daily living. It represents a transitional stage between the asymptomatic state and the impairment of cognitive functions. Studies indicate that neurobiological bases participate in the process of the loss of cognitive function in the early stages of SCD. There is evidence that the neurobiological processes are related to polymorphisms in different nucleotide positions of the gene that codes for apolipoprotein E (APOE), changing the sequence of the original amino acids and modifying its structural properties. It is therefore believed that these alterations may influence the functional properties of APOE and promote the accumulation of β -amyloid plaques and the formation of neurofibrillary tangles. The molecular and physiological mechanisms leading to these clinical conditions are not yet known in detail, and therefore correlating the studies already developed aimed at further exploring these questions are critical. We performed a data collection that relates the APOE gene with DCS, through the libraries: PubMed, Mendeley and Web of Science, in the period from June to August 2021. The PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) model was used to construct this systematic review. Ninety studies were identified, of which only 34 met the inclusion criteria. Fifty-six studies were excluded by the following criteria: no characteristics related to DCS and APOE genotype, animal research, systematic review or meta-analysis, other genetic biomarker, protein receptor or hormonal factor, book chapter, DCS or APOE related to another disease or early onset AD, which is not associated with APOE as a risk factor, or articles that do not deal with the pre-clinical phase or year less than the stipulated date of the study. The related data pointed out in this literature review corroborate the literature in the possible existence of a clear relationship between DCS and the APOE genotype specifically in the $\epsilon 4$ allele in memory impairment in its early stages

Keywords: APOE, DCS, memory, Alzheimer, tau, β -amyloid

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Artigo- Figura 1.....	25
Artigo- Figura 2.....	29
Artigo-Tabela 1.....	31
Apêndice Artigo-Tabela 1.....	52
Apêndice Artigo- Tabela 2.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS

APP.	proteína precursora amiloide
APOE.	Apolipoproteína E
DA.	Doença de Alzheimer
DCS.	Declínio Cognitivo Subjetivo
PLP.	Potencial de longo prazo
CCL.	Comprometimento cognitivo leve

LISTA DE SIGLAS

AMP- adenosina monofosfato cíclico

ATP- adenosina trifosfato

AMPA-alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid)

Ca⁺-cálcio

cAMP-Adenosina monofosfato cíclico

cGMP-Monofosfato cíclico de guanosina

CREB-Proteína Ligadora do Elemento Responsivo ao AMPc

LRP1- Low density lipoprotein receptor-related protein 1

LRP6- Low-density lipoprotein receptor-related protein 6

Mg-Magnésio

MAPK-Proteína quinase ativada por mitógeno

Na⁺- sódio

NMDA-N-metil-D-aspartato

PKA-proteína quinase

PRISMA-Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis

sAPP α i-proteína precursora amiloide solúvel

Sumário

SUMÁRIO.....	6
1. INTRODUÇÃO.....	7
1.1. A MEMÓRIA.....	7
1.2. CONDIÇÕES QUE AFETAM A MEMÓRIA.....	10
1.3. A APOE E SEU RELACIONAMENTO COM A PROTEÍNA PRECURSORA AMILOIDE (APP).....	12
2. JUSTIFICATIVA.....	13
3. OBJETIVOS.....	14
3.1. OBJETIVO GERAL.....	14
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
REFERÊNCIAS.....	14
ANEXO - ARTIGO.....	19
1 INTRODUÇÃO.....	22
1.1 A MEMÓRIA.....	22
1.2 A APOE E SEU RELACIONAMENTO COM A PROTEÍNA PRECURSORA AMILOIDE (APP).....	25
2 MÉTODO.....	28
3 RESULTADOS.....	28
3.1 CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO.....	32
3.2 CARACTERÍSTICAS DOS PRINCIPAIS RESULTADOS.....	32
4 DISCUSSÃO.....	33
5 CONCLUSÃO.....	40
6 DECLARAÇÃO DE DISPONIBILIDADE DE DADOS.....	41
7 FINANCIAMENTO.....	42
8 CONFLITO DE INTERESSE.....	42
9 CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES.....	42
10 REFERÊNCIAS.....	42

1. INTRODUÇÃO

O declínio cognitivo subjetivo é caracterizado pela autopercepção do prejuízo das funções cognitivas na inexistência dos défices cognitivos objetivos; pode tratar-se de um estágio de transição entre o estado assintomático e o prejuízo das funções cognitivas (JESSEN *et al.*, 2014, 2020).

A demência é a apresentação mais grave do prejuízo das funções cognitivas fazendo com que o indivíduo perca sua independência para conduzir as atividades da vida diária. No declínio cognitivo subjetivo o indivíduo tem sua capacidade cognitiva preservada, e apresenta consciência e reconhecimento do que foi esquecido. De acordo com Jessen *et al.* a pessoa com declínio cognitivo subjetivo possui um desempenho normal aos testes cognitivos e que a percepção por terceiros não é relatada (JESSEN *et al.*, 2014, 2020).

1.1. A memória

A memória é um dos eventos mais fascinantes realizados pelos complexos mecanismos cerebrais. Estes mecanismos nos fornecem a consciência do que somos, da nossa existência e de como o meio influenciou no que nos tornamos (IZQUIERDO; MEDINA, 1997).

A memória classifica-se em memória de curto e de longo prazo. As memórias de longo prazo podem se subdividir em memória implícita e explícita. A memória explícita que se refere a evocação consciente da memória, se subdivide ainda em memória episódica e semântica. A habilidade do cérebro para o uso de cada uma delas dependerá da manifestação de comportamento (BISAZ; TRAVAGLIA; ALBERINI, 2014).

A memória explícita e sua divisão episódica, relaciona-se com a consciência do que fazemos em nosso cotidiano, como o trancar a porta de casa quando saímos (ROLLS, 2018). No entanto como esse tipo de memória é de curto prazo, se não for realizada com atenção pode ser facilmente perdida uma vez que não houve treinamento ou repetição para adquirir uma forma estável, consolidada, que poderá posteriormente ser evocada (FERBINTEANU; KENNEDY; SHAPIRO, 2006; IZQUIERDO *et al.*, 2006; KANDEL, 2001).

As mudanças estruturais e bioquímicas que regulam e alteram a força das conexões sinápticas e que possuem a capacidade de codificação cerebral para que este percurso celular seja realizado e a memória evocada é um fenômeno nomeado como engrama (TONEGAWA et al., 2015).

As partes anatômicas principalmente envolvidas na construção da memória são o lobo temporal medial o córtex pré-frontal e o hipocampo. O processo inicial da memória localiza-se no hipocampo e para que esta memória se consolide a transferência desta informação para regiões corticais apropriadas deve ocorrer, através da comunicação particularmente do córtex entorrinal e suas conexões com o chifre de Ammon e o giros dentado no hipocampo. A amígdala que está situada no lobo temporal relaciona-se com a associação de emoções e comunica-se com o hipocampo e o córtex cerebral e é uma das estruturas anatômicas envolvidas na consolidação da memória (IZQUIERDO; MEDINA, 1997; TONEGAWA et al., 2015).

A transmissão sináptica dos neurônios que geram a memória pode ser modulada, enfraquecida ou intensificada por diversos neurotransmissores e neuro moduladores que alteram a quantidade de neurotransmissor liberado em resposta à um estímulo. A serotonina, o glutamato e a dopamina são alguns dos neurotransmissores que atuam no sistema nervoso central (KANDEL, 2001).

A comunicação entre as células se faz através da ligação de um ligante (um neurotransmissor ou primeiros mensageiros) com o receptor proteico na superfície celular na membrana plasmática da célula alvo. Isto induz a uma resposta voltagem dependente que alteram as atividades da célula pós sináptica causando uma resposta da célula a este sinal. O passo mais importante em uma via transdutora de sinal é a fosforilação de uma proteína particular, e a resposta a essa fosforilação dependerá do ligante efetor podendo inibir ou facilitar um sinal (BADING; GINTY; GREENBERG, 1993).

A memória de curto e longo prazo são processos diferentes. Kandel demonstrou que as memórias de curto prazo podem ser construídas mesmo sem síntese de proteínas. Este processo ocorre com o recrutamento do segundo mensageiro monofosfato cíclico adenosina (cAMP) a partir da clivagem de um trifosfato de adenosina (ATP) pela adenilato ciclase, utilizando os neurotransmissores de serotonina e dopamina. Esta ciclase é previamente ativada por uma proteína G que

é uma importante molécula transdutora de sinal que regula vários processos intracelulares. Eles modulam o aumento da excitabilidade celular reduzindo a excitabilidade dos canais de potássio, promovendo um maior influxo de cálcio e aumentando a amplitude do potencial de ação (KANDEL, 2001).

O potencial de longo prazo é um modelo de como as memórias são armazenadas no cérebro, no qual certas sinapses sofrem um aumento duradouro em sua eficácia quando são muito estimuladas (AZIZ et al., 2019). Esse processo envolve o aumento da ativação de receptores de glutamato na célula que abre os canais de cálcio no receptor, favorecendo um aumento no cálcio citosólico da célula. Isto estimula a formação na célula pós sináptica de óxido nítrico, o que melhora a eficácia da sinapse (IZQUIERDO; MEDINA, 1997; IZQUIERDO et al., 2006).

Para que a memória de curto prazo se torne de longo prazo é necessário que uma sucessão de estímulos bioquímicos que se iniciam com alterações sinápticas até ativação de genes no núcleo da célula seja realizada. Os receptores AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid) e NMDA (N-metil-D-aspartato) são os receptores iônicos, específicos que se ligam ao glutamato no processo de formação da memória. O glutamato, um aminoácido, é o principal neurotransmissor excitatório no sistema nervoso central. Existem quatro tipos de receptores de glutamato, três deles são canais iônicos dependentes de ligantes como o (AMPA) e o (NMDA). O receptor metabotrópico ligado à proteína G por sua vez, pode promover a interação com outras proteínas efetoras como enzimas que podem finalmente alterar concentrações de segundo mensageiros como cAMP ou cGMP (BADING; GINTY; GREENBERG, 1993; IZQUIERDO et al., 2006; KANDEL, 2001; POOVAIAH, 1993).

Quando o glutamato é liberado na fenda sináptica por um estímulo de uma nova informação, ou um aprendizado, ele se liga ao receptor celular AMPA da célula pós sináptica. Os receptores NMDA (N-Metil-D-aspartato) são bloqueados por íons magnésio Mg. Após uma estimulação contínua do glutamato estes íons magnésio saem do receptor, devido a uma maior despolarização do neurônio pós sináptico. Dessa forma os receptores NMDA permitem o influxo de Na^+ e também de Ca^+ no interior da célula. O aumento de íon Ca^+ intracelular, promove a ativação do sistema proteína quinase regulados por calmodulina que então ativa a enzima óxido-nítrico-

sintase. O óxido nítrico então se difunde da membrana pós sináptica até o neurônio pré-sináptico, promovendo uma liberação de mais glutamato na fenda sináptica melhorando a eficácia do neurônio pós sináptico (BADING; GINTY; GREENBERG, 1993; IZQUIERDO et al., 2006; KANDEL, 2001; POOVAIAH, 1993).

Após a célula sofrer estímulos suficiente do glutamato, isto ativará a proteína quinase (PKA), que ativará a proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) então se translocarão para o núcleo da célula favorecendo a ativação da cascata transcricional, iniciado pelo fator transcricional CREB-1, no qual culminará com a transcrição de síntese de proteínas, possibilitando o crescimento de novas conexões sinápticas (BADING; GINTY; GREENBERG, 1993; DODGE; SCOTT, 2003; IZQUIERDO et al., 2006; KANDEL, 2001; POOVAIAH, 1993).

1.2. Condições que afetam a memória

Várias desordens patológicas podem alterar a homeostasia cerebral, entre elas estão os traumas, acidente vascular cerebral, câncer, demência de Corpus de Levy entre muitas outras. Porém a doença que tem apresentado um aumento epidemiológico importante com o aumento da expectativa de vida é a doença de Alzheimer de início tardio. A doença de Alzheimer (DA) é uma doença de início insidioso caracterizada por déficit cognitivos e perda da memória. Comportamentos e relacionamentos serão afetados no contínuo da doença pela destruição das células neuronais (BREIJYEH; KARAMAN, 2020; YOUN et al., 2017).

A DA, é caracterizada como uma desordem cerebral neurodegenerativa que desenvolve atrofia em várias áreas do encéfalo, compromete o funcionamento fisiológico das sinapses através da produção de placas β amiloides e emaranhados neuro fibrilares (BABAPOUR MOFRAD et al., 2020; BELLOY; NAPOLIONI; GREICIUS, 2019; BREIJYEH; KARAMAN, 2020).

A Apolipoproteína E, é um carreador lipídico no sistema nervoso central e periférico e distribui colesterol e outros lipídeos através de seu receptor que possui um domínio N-terminal e um domínio C-terminal que é a principal região de ligação dos lipídeos (YOUN et al., 2017; ZHAO et al., 2018).

O alelo *APOE* $\epsilon 4$ é o principal fator de risco genético para o desenvolvimento da doença de Alzheimer de início tardio (DA). A *APOE* é uma glicoproteína com 299

aminoácidos codificados no braço longo do cromossoma 19 (posição 19q13.2). Contém quatro éxons e três introns, e a presença de dois polimorfismos de nucleotídeos único (SNPs), rs429358 (C > T) e rs7412 (C > T) são responsáveis pelos 3 principais alelos conhecidos: epsilon-2 (ϵ 2), epsilon-3 (ϵ 3), e epsilon-4 (ϵ 4). Estas isoformas foram diferenciadas nos resíduos 112 e 158. O *APOE2* tem resíduos de Cisteína em ambas as posições, enquanto o *APOE3* tem um resíduo de Cisteína na posição 112 e um resíduo de Arginina na posição 158, e o *APOE4* tem um resíduo de Arginina em ambas as posições. Esta combinação determina um fator de risco associado mais elevado quando os alelos *APOE4* foram encontrados em homozigoses (*APOE- ϵ 4/APOE- ϵ 4*). Este polimorfismo parece estar associado a um aumento do risco de perda de memória devido a razões que permanecem desconhecidas (BELLOY; NAPOLIONI; GREICIUS, 2019; VERGHESE; CASTELLANO; HOLTZMAN, 2011).

Alguns autores sugerem que no DCS um prejuízo sináptico em áreas específicas cerebrais ocorra antes mesmo de placas β amiloides serem produzidas, por meio do desequilíbrio do cálcio neuronal e leves alterações nas funções sinápticas, detectáveis no DCS (DULEWICZ; KULCZYŃSKA-PRZYBIK; MROCZKO, 2020; OVSEPIAN et al., 2018).

O Ca^{2+} é um eletrólito importante nos mecanismos bioquímicos celulares por desempenhar um papel na homeostasia dos potenciais elétricos da célula, mas também exerce um papel intrínseco como segundo mensageiro, traduzindo os sinais externos da célula e promovendo reações químicas e físicas dentro dela. O sistema proteína quinase regulados por calmodulina são ativados quando existe um aumento intracelular nos níveis de cálcio. Quando um sinal extracelular deflagra o aumento da concentração de cálcio citosólico isto ativa o sistema de enzimas dependentes de calmodulina. O complexo cálcio calmodulina ativa a enzima óxido-nítrico-sintase. O óxido nítrico, um gás, se difunde da membrana do neurônio pós-sináptico até o neurônio pré-sináptico fazendo com que ocorra um aumento na liberação do glutamato na fenda sináptica. Assim o cálcio participa da neuromodulação do potencial de longo prazo, potencializando o estímulo celular do glutamato, aumentando a excitabilidade da célula pós sináptica (BADING; GINTY; GREENBERG, 1993; DODGE; SCOTT, 2003; POOVAIAH, 1993).

E um dos mais bem estabelecidos efeitos negativos do desequilíbrio do cálcio

são o prejuízo nas taxas de quinases e fosfatases indispensáveis no funcionamento normal dos processos da construção da memória. Essas proteínas exercem uma atribuição específica na fosforilação da proteína CREB no núcleo da célula (DULEWICZ; KULCZYŃSKA-PRZYBIK; MROCZKO, 2020; OVSEPIAN et al., 2018; POOVAIAH, 1993).

1.3.A APOE e seu relacionamento com a proteína precursora amiloide (APP)

As placas β -amiloide são produzidas em nosso cérebro a partir da clivagem da glicoproteína precursora amiloide (APP). O gene *APP* está localizado no cromossoma 21 e codifica para uma proteína transmembrana dirigida ao retículo endoplasmático. Ambos os domínios desta proteína foram expostos para o espaço intracelular e podem ser clivados em diferentes vias por α -, β -, e γ -secretases. O processamento realizado pela α -secretase, em uma via não amiloidogênica, produz a liberação da molécula (sAPP α) que desempenha um importante papel na sobrevivência e plasticidade neuronal e evita à neurotoxicidade. Na via amilóide, a APP é internalizada dentro dos compartimentos endocíticos e clivada por β -secretase e γ -secretase gerando peptídeos β -amiloides que resultam em danos neuronais (SERÝ et al., 2013; ZHAO et al., 2018).

Existem vários receptores da *APOE* que podem interagir com a APP, modularem seu tráfico e processamento, promovendo aumento de sua produção ou depuração. O alelo $\epsilon 4$ da *APOE* promove a internalização da APP e aumento da produção de placas B amilóide, através de seu receptor celular LRP1 que viabiliza a internalização da APP. Entretanto o receptor da *APOE* LRP6 demonstrou redução na internalização da APP diminuindo sua produção (OVSEPIAN et al., 2018; ZHAO et al., 2018).

Apesar de não claramente estabelecido, a *APOE* $\epsilon 4$ suprime a expressão das proteínas sinápticas, compromete a morfologia dendrítica e a plasticidade de uma maneira idade dependente (OVSEPIAN et al., 2018; ZHAO et al., 2018).

Estudos analisando os efeitos dose dependentes do peptídeo β -amilóide demonstraram que em baixa quantidade, este peptídeo pode atuar como um regulador positivo da atividade pré-sináptica, melhorando a liberação do neurotransmissor e aumentando a excitabilidade entre os neurônios (OVSEPIAN et

al., 2018).

Assim, baseado nas pesquisas relacionando o gene *APOE* ao DCS, esta revisão objetiva reunir informações focando na influência destes genes na promoção do prejuízo da memória na fase inicial desse comprometimento o DCS a fim de responder a seguinte pergunta norteadora: Qual a relação entre o DCS e alterações genéticas na Apolipoproteína E?

2. JUSTIFICATIVA

A população mundial, inclusive a nossa, atravessa um momento de mudança demográfica no qual a expectativa de vida vem aumentando, acarretando um aumento na ocorrência de doenças crônicas não transmissíveis, dentre elas a doença de Alzheimer. Os estados iniciais da DA o DCS, causa nesses indivíduos transtornos e constrangimentos que progredirão para fases mais prejudiciais como dependência desses idosos, o que acarreta aos cofres públicos um investimento oneroso (WHO, 2019).

Existe uma relação importante entre o alelo $\epsilon 4$ da *APOE* e o DCS, porém existem muitas outras relações bioquímicas que participam e ou interagem com o alelo $\epsilon 4$ da *APOE* e influenciam nos processos neurobiológicos que conduzem ao DCS.

Estudos têm sido realizados e relacionados na busca pela cura ou pela diminuição dos prejuízos causados à memória. Ainda existem poucos trabalhos relacionando o DCS a estes processos. Trabalhos como o nosso que busca na literatura uma revisão que aborde o relacionamento do prejuízo da memória em suas fases iniciais a uma Apolipoproteína, a *APOE*, que é o maior fator de risco genético para a DA de início tardio é importante, pois trata-se de um tema atual e que servirá de embasamento para pesquisadores se atualizarem à estudos mais recentes publicados neste tema. Além disso será de grande valia para profissionais de saúde e estudantes da área que desejem se inteirar sobre o assunto.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática da literatura sobre estudos que abordam alterações genéticas associadas ao gene *APOE* em pessoas com declínio cognitivo subjetivo (DCS).

3.2. Objetivos específicos

- ✓ Identificação de artigos com descrições sobre alterações genéticas no gene *APOE* e DCS.
- ✓ Verificar nos artigos selecionados as associações entre os diversos alelos do gene *APOE*, incluindo $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ e outros descritos, e as características do DCS.

REFERÊNCIAS

ABDELNOUR, Carla et al. Impact of Recruitment Methods in Subjective Cognitive Decline. **Journal of Alzheimer's disease : JAD**, Netherlands, v. 57, n. 2, p. 625–632, 2017. DOI: 10.3233/JAD-160915.

ALTOMARE, Daniele et al. Applying the ATN scheme in a memory clinic population: The ABIDE project. **Neurology**, United States, v. 93, n. 17, p. e1635–e1646, 2019. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008361.

AVILA, Jesus; LUCAS, Jose J.; PEREZ, Mar; HERNANDEZ, Felix. Role of tau protein in both physiological and pathological conditions. **Physiological reviews**, United States, v. 84, n. 2, p. 361–384, 2004. DOI: 10.1152/physrev.00024.2003.

AYTON, Scott et al. Acute phase markers in CSF reveal inflammatory changes in Alzheimer's disease that intersect with pathology, *APOE* $\epsilon 4$, sex and age. **Progress in neurobiology**, England, v. 198, p. 101904, 2021. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2020.101904.

BABAPOUR MOFRAD, Roshia; TIJMS, Betty M.; SCHELTENS, Philip; BARKHOF, Frederik; VAN DER FLIER, Wiesje M.; SIKKES, Sietske A. M.; TEUNISSEN, Charlotte E. Sex differences in CSF biomarkers vary by Alzheimer disease stage and *APOE* $\epsilon 4$ genotype. **Neurology**, United States, v. 95, n. 17, p. e2378–e2388, 2020. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010629.

BADING, H.; GINTY, D. D.; GREENBERG, M. E. Regulation of gene expression in

hippocampal neurons by distinct calcium signaling pathways. **Science (New York, N.Y.)**, United States, v. 260, n. 5105, p. 181–186, 1993. DOI: 10.1126/science.8097060.

BALU, Deebika; KARSTENS, Aimee James; LOUKENAS, Efstathia; MALDONADO WENG, Juan; YORK, Jason M.; VALENCIA-OLVERA, Ana Carolina; LADU, Mary Jo. The role of APOE in transgenic mouse models of AD. **Neuroscience letters**, [S. l.], v. 707, p. 134285, 2019. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134285.

BISAZ, Reto; TRAVAGLIA, Alessio; ALBERINI, Cristina M. The neurobiological bases of memory formation: From physiological conditions to psychopathology. **Psychopathology**, [S. l.], v. 47, n. 6, p. 347–356, 2014. DOI: 10.1159/000363702.

BREIJYEH, Zeinab; KARAMAN, Rafik. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. **Molecules (Basel, Switzerland)**, [S. l.], v. 25, n. 24, 2020. DOI: 10.3390/molecules25245789.

BUCCITELLI, Christopher; SELBACH, Matthias. mRNAs, proteins and the emerging principles of gene expression control. **Nature reviews. Genetics**, England, v. 21, n. 10, p. 630–644, 2020. DOI: 10.1038/s41576-020-0258-4.

DODGE, Kimberly L.; SCOTT, John D. Calcineurin anchoring and cell signaling. **Biochemical and biophysical research communications**, United States, v. 311, n. 4, p. 1111–1115, 2003. DOI: 10.1016/j.bbrc.2003.09.040.

DULEWICZ, Maciej; KULCZYŃSKA-PRZYBIK, Agnieszka; MROCZKO, Barbara. **Neurogranin and VILIP-1 as Molecular Indicators of Neurodegeneration in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis** *International Journal of Molecular Sciences*, 2020. DOI: 10.3390/ijms21218335.

DÜZEL, Emrah et al. CSF total tau levels are associated with hippocampal novelty irrespective of hippocampal volume. **Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)**, [S. l.], v. 10, p. 782–790, 2018. DOI: 10.1016/j.dadm.2018.10.003.

FERBINTEANU, Janina; KENNEDY, Pamela J.; SHAPIRO, Matthew L. Episodic memory--from brain to mind. **Hippocampus**, United States, v. 16, n. 9, p. 691–703, 2006. DOI: 10.1002/hipo.20204.

GUO, Tong; NOBLE, Wendy; HANGER, Diane P. Roles of tau protein in health and disease. **Acta neuropathologica**, [S. l.], v. 133, n. 5, p. 665–704, 2017. DOI: 10.1007/s00401-017-1707-9.

IZQUIERDO, I.; MEDINA, J. H. Memory formation: the sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. **Neurobiology of learning and memory**, United States, v. 68, n. 3, p. 285–316, 1997. DOI: 10.1006/nlme.1997.3799.

IZQUIERDO, Iván; BEVILAQUA, Lia R. M.; ROSSATO, Janine I.; BONINI, Juliana S.; MEDINA, Jorge H.; CAMMAROTA, Martín. Different molecular cascades in

different sites of the brain control memory consolidation. **Trends in neurosciences**, England, v. 29, n. 9, p. 496–505, 2006. DOI: 10.1016/j.tins.2006.07.005.

JESSEN, Frank et al. Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on predementia Alzheimer's disease (DELCODE). **Alzheimer's research & therapy**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 15, 2018. DOI: 10.1186/s13195-017-0314-2.

JOHNSON, Gail V. W. Tau phosphorylation and proteolysis: insights and perspectives. **Journal of Alzheimer's disease : JAD**, Netherlands, v. 9, n. 3 Suppl, p. 243–250, 2006. DOI: 10.3233/jad-2006-9s326.

KANDEL, E. R. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. **Science (New York, N.Y.)**, United States, v. 294, n. 5544, p. 1030–1038, 2001. DOI: 10.1126/science.1067020.

KIRSEBOM, Bjørn-Eivind et al. Cerebrospinal fluid neurogranin/ β -site APP-cleaving enzyme 1 predicts cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. **Alzheimer's & dementia (New York, N. Y.)**, [S. l.], v. 4, p. 617–627, 2018. DOI: 10.1016/j.trci.2018.10.003.

KRIMBOU, Larbi; DENIS, Maxime; HAIDAR, Bassam; CARRIER, Marilyn; MARCIL, Michel; GENEST, Jacques Jr. Molecular interactions between apoE and ABCA1: impact on apoE lipidation. **Journal of lipid research**, United States, v. 45, n. 5, p. 839–848, 2004. DOI: 10.1194/jlr.M300418-JLR200.

LI, Yuxia; KANG, Meimei; SHENG, Can; CHEN, Guanqun; LI, Taoran; WANG, Jun; CAI, Yanning; WANG, Rong; HAN, Ying. Relationship between Urinary Alzheimer-Associated Neuronal Thread Protein and Apolipoprotein Epsilon 4 Allele in the Cognitively Normal Population. **Neural plasticity**, [S. l.], v. 2020, p. 9742138, 2020. DOI: 10.1155/2020/9742138.

LUND-KATZ, Sissel; PHILLIPS, Michael C. High density lipoprotein structure-function and role in reverse cholesterol transport. **Sub-cellular biochemistry**, [S. l.], v. 51, p. 183–227, 2010. DOI: 10.1007/978-90-481-8622-8_7.

MA, Rong-Hong; ZHANG, Yao; HONG, Xiao-Yue; ZHANG, Jun-Fei; WANG, Jian-Zhi; LIU, Gong-Ping. Role of microtubule-associated protein tau phosphorylation in Alzheimer's disease. **Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao. Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao. Yixue Yingdewen ban**, China, v. 37, n. 3, p. 307–312, 2017. DOI: 10.1007/s11596-017-1732-x.

MAZZEO, Salvatore; PADIGLIONI, Sonia; BAGNOLI, Silvia; BRACCO, Laura; NACMIAS, Benedetta; SORBI, Sandro; BESSI, Valentina. The dual role of cognitive reserve in subjective cognitive decline and mild cognitive impairment: a 7-year follow-up study. **Journal of neurology**, Germany, v. 266, n. 2, p. 487–497, 2019. DOI: 10.1007/s00415-018-9164-5.

MOLLICA, Maria A.; NAVARRA, Jordi; FERNÁNDEZ-PRIETO, Irune; OLIVES, Jaume; TORT, Adrià; VALECH, Natalia; COLL-PADRÓS, Nina; MOLINUEVO, José L.; RAMI, Lorena. Subtle visuomotor difficulties in preclinical Alzheimer's disease. **Journal of neuropsychology**, England, v. 11, n. 1, p. 56–73, 2017. DOI: 10.1111/jnp.12079.

MÜLLER-GERARDS, Diana et al. Subjective cognitive decline, APOE ϵ 4, and incident mild cognitive impairment in men and women. **Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)**, [S. l.], v. 11, p. 221–230, 2019. DOI: 10.1016/j.dadm.2019.01.007.

MUÑOZ, Sonia Sanz; GARNER, Brett; OOI, Lezanne. Understanding the Role of ApoE Fragments in Alzheimer's Disease. **Neurochemical research**, United States, v. 44, n. 6, p. 1297–1305, 2019. DOI: 10.1007/s11064-018-2629-1.

POOVAIAH, B. W. BIOCHEMICAL AND MOLECULAR ASPECTS OF CALCIUM ACTION. In: ACTA HORTICULTURAE 1993, **Anais [...]**. : International Society for Horticultural Science (ISHS), Leuven, Belgium, 1993. p. 139–148. DOI: 10.17660/ActaHortic.1993.326.14.

PORTELIUS, Erik et al. Cerebrospinal fluid neurogranin: relation to cognition and neurodegeneration in Alzheimer's disease. **Brain : a journal of neurology**, [S. l.], v. 138, n. Pt 11, p. 3373–3385, 2015. DOI: 10.1093/brain/awv267.

RADANOVIC, Márcia; STELLA, Florindo; FORLENZA, Orestes V. Comprometimento cognitivo leve Mild cognitive impairment. **Rev Med**, [S. l.], v. 94, n. 3, p. 162–170, 2015. DOI: 10.11606/issn.1679-9836.v.94i3p162-168.

ROLLS, Edmund T. The storage and recall of memories in the hippocampo-cortical system. **Cell and tissue research**, [S. l.], v. 373, n. 3, p. 577–604, 2018. DOI: 10.1007/s00441-017-2744-3.

SARLAK, Zahra; MOAZZAMI, Mahtab; ATTARZADEH HOSSEINI, Moazzami; GHARAKHANLOU, Reza. The effects of aerobic training before and after the induction of Alzheimer's disease on ABCA1 and APOE mRNA expression and the level of soluble A β 1-42 in the hippocampus of male Wistar rats. **Iranian journal of basic medical sciences**, [S. l.], v. 22, n. 4, p. 399–406, 2019. DOI: 10.22038/ijbms.2018.32911.7860.

SLOT, Rosalinde E. R.; KESTER, Maartje I.; VAN HARTEN, Argonde C.; JONGBLOED, Wesley; BOUWMAN, Femke H.; TEUNISSEN, Charlotte E.; SCHELTENS, Philip; VAN DER FLIER, Wiesje M.; VEERHUIS, Robert. ApoE and clusterin CSF levels influence associations between APOE genotype and changes in CSF tau, but not CSF A β 42, levels in non-demented elderly. **Neurobiology of aging**, United States, v. 79, p. 101–109, 2019. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.02.017.

TONEGAWA, Susumu; LIU, Xu; RAMIREZ, Steve; REDONDO, Roger. **Memory**

Engram Cells Have Come of Age *Neuron*, 2015. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.08.002.

VAN HARTEN, Argonde C.; JONGBLOED, Wesley; TEUNISSEN, Charlotte E.; SCHELTENS, Philip; VEERHUIS, Rob; VAN DER FLIER, Wiesje M. CSF ApoE predicts clinical progression in nondemented APOE ϵ 4 carriers. **Neurobiology of aging**, United States, v. 57, p. 186–194, 2017. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.04.002.

WOLFSGRUBER, Steffen et al. Prevalence of abnormal Alzheimer's disease biomarkers in patients with subjective cognitive decline: Cross-sectional comparison of three European memory clinic samples Jose Luis Molinuevo (jlmolinuevo@barcelonabeta.org); Frank Jessen (frank.jessen@uk-koeln.de); Wiesje Van der Flier (WM.vdFlier@vumc.nl). **Alzheimer's Research and Therapy**, [S. l.], v. 11, n. 1, 2019. DOI: 10.1186/s13195-018-0463-y.

YOUN, Young Chul et al. Apolipoprotein ϵ 7 allele in memory complaints: insights through protein structure prediction. **Clinical interventions in aging**, [S. l.], v. 12, p. 1095–1102, 2017. DOI: 10.2147/CIA.S131172.

ZHANG, Jie; ZHOU, Wenjun; CASSIDY, Ryan M.; SU, Hang; SU, Yindan; ZHANG, Xiangyang. Risk factors for amyloid positivity in older people reporting significant memory concern. **Comprehensive psychiatry**, United States, v. 80, p. 126–131, 2018. DOI: 10.1016/j.comppsy.2017.09.015.

ZHOU, Meng et al. APOE4 Induces Site-Specific Tau Phosphorylation Through Calpain-CDK5 Signaling Pathway in EFAD-Tg Mice. **Current Alzheimer research**, United Arab Emirates, v. 13, n. 9, p. 1048–1055, 2016. DOI: 10.2174/1567205013666160415154550.

ANEXO – ARTIGO

**Alterações genéticas associadas ao gene APOE em pessoas com declínio cognitivo
subjético (DCS): Uma Revisão Sistemática**

Genetic alterations associated to the gene APOE in people with subjective cognitive decline
(SCD): A systematic review

**Carla Nunes Fonseca Fernandes¹, Fernanda Carolina Rozendo², Anderson Ferreira da
Cunha³, Francisco Assis Carvalho Vale⁴**

¹ Enfermeira, Programa de Pós graduação em Enfermagem, Universidade Federal de São
Carlos, São Carlos, SP, Brasil

² Biomédica, Programa de Pós Graduação em Enfermagem, Universidade Federal de São
Carlos, São Carlos, SP, Brasil

³ Biólogo, Laboratório de Bioquímica e Genética Aplicada, Departamento de Genética e
Evolução, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, BR

⁴ Médico Neurologista, Departamento de Medicina, Programa de Pós graduação em
Enfermagem, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil

*** Correspondence:**

Francisco Assis Carvalho Vale

facvale@gmail.com

Resumo

O declínio cognitivo subjético (DCS) consiste numa autopercepção de declínio cognitivo,
sem comprometimento objetivo nos testes cognitivos e sem comprometimento funcional nas
atividades da vida diária. Existem evidências que os processos neurobiológicos estejam

relacionados a polimorfismos em diferentes posições de nucleotídeos do gene que codifica para a apolipoproteína E (*APOE*), alterando a sequência dos aminoácidos originais e modificando as suas propriedades estruturais. Acredita-se, portanto, que essas alterações possam influenciar nas propriedades funcionais da *APOE* e promover o acúmulo de placas β -amiloide e a formação de emaranhados neuro fibrilares. Ainda não se sabe em detalhes os mecanismos moleculares e fisiológicos que levam a estas condições clínicas e por isso correlacionar os estudos já desenvolvidos visando o aprofundamento destas questões são fundamentais. Realizamos uma coleta de dados que relacionam o gene *APOE* com o DCS, pelas bibliotecas: PubMed, Mendeley e Web of Science, no período de junho até agosto de 2021. Foram Identificados 90 estudos, dos quais apenas 34 atenderam aos critérios de inclusão.

Palavras-chave: APOE, DCS, memória, Alzheimer, tau, β -amilóide.

ABSTRACT

Subjective cognitive decline (SCD) consists of a self-perception of cognitive decline without objective impairment in cognitive tests and without functional impairment in activities of daily living. There is evidence that neurobiological processes are related to polymorphisms at different nucleotide positions in the gene encoding for apolipoprotein E (*APOE*), altering the original amino acid sequence and modifying its structural properties. It is therefore believed that these alterations may influence the functional properties of *APOE* and promote the accumulation of β -amyloid plaques and the formation of neurofibrillary tangles. The molecular and physiological mechanisms leading to these clinical conditions are not yet known in detail, and therefore correlating the studies already developed aimed at further exploring these issues are critical. We performed a data collection that relates the *APOE* gene with DCS, through the libraries: PubMed, Mendeley and Web of Science, in the period from June to August 2021. Ninety studies were identified, of which only 34 met the inclusion

criteria.

Keywords: APOE, DCS, memory, Alzheimer's, tau, β -amyloid.

1 Introdução

O declínio cognitivo subjetivo é caracterizado pela auto percepção do prejuízo das funções cognitivas na inexistência dos défices cognitivos objetivos e um estágio de transição entre o estado assintomático e o prejuízo das funções cognitivas(1,2).

A demência é a apresentação mais grave do prejuízo das funções cognitivas fazendo com que o indivíduo perca sua independência para conduzir as atividades da vida diária. No declínio cognitivo subjetivo o indivíduo tem sua capacidade cognitiva preservada, e apresenta consciência e reconhecimento do que foi esquecido, desta forma, possui um desempenho normal aos testes cognitivos e a percepção por terceiros não é relatada (1,2).

1.1 A memória

A memória é um dos eventos mais fascinantes realizados pelos complexos mecanismos cerebrais. Estes mecanismos nos fornecem a consciência do que somos, da nossa existência e de como o meio influenciou no que nos tornamos (4).

A memória explícita e sua divisão episódica, relaciona-se com a consciência do que fazemos em nosso cotidiano, como o trancar a porta de casa quando saímos (6). No entanto como esse tipo de memória é de curto prazo, se não for realizada com atenção pode ser facilmente perdida uma vez que não houve treinamento ou repetição para adquirir uma forma estável, consolidada, que poderá posteriormente ser evocada (3,7,8). As mudanças estruturais e bioquímicas que regulam e alteram a força das conexões sinápticas e que possuem a capacidade de codificação cerebral para que este percurso celular seja realizado e a memória evocada é um fenômeno nomeado como engrama (9).

As partes anatômicas principalmente envolvidas na construção da memória são o lobo temporal medial o córtex pré-frontal e o hipocampo. O processo inicial da memória localiza-se no hipocampo e para que esta memória se consolide a transferência desta informação para regiões corticais apropriadas deve ocorrer, através da comunicação particularmente do córtex entorrinal e suas conexões com o chifre de Ammon e o giros dentado no hipocampo. A amígdala que está situada no lobo temporal relaciona-se com a associação de emoções e comunica-se com o hipocampo e o córtex cerebral e é uma das estruturas anatômicas envolvidas na consolidação da memória (4,9).

A transmissão sináptica dos neurônios que geram a memória pode ser modulada, enfraquecida ou intensificada por diversos neurotransmissores e neuromoduladores que alteram a quantidade de neurotransmissor liberado em resposta à um estímulo. A serotonina, o glutamato e a dopamina são alguns dos neurotransmissores que atuam no sistema nervoso central (8).

A comunicação entre as células se faz através da conexão de um ligante (um neurotransmissor ou primeiros mensageiros) com o receptor proteico na superfície celular na membrana plasmática da célula alvo. Isto induz a uma resposta voltagem dependente que alteram as atividades da célula pós sináptica causando uma resposta da célula a este sinal. O passo mais importante em uma via transdutora de sinal é a fosforilação de uma proteína particular, e a resposta a essa fosforilação dependerá do ligante efetor podendo inibir ou facilitar um sinal (10).

A memória de curto e longo prazo são processos diferentes. Kandel demonstrou que as memórias de curto prazo podem ser construídas mesmo sem síntese de proteínas. Este processo ocorre com o recrutamento do segundo mensageiro monofosfato cíclico adenosina (cAMP) a partir da clivagem de um trifosfato de adenosina (ATP) pela adenilato ciclase,

utilizando os neurotransmissores de serotonina e dopamina. Esta ciclase é previamente ativada por uma proteína G que é uma importante molécula transdutora de sinal que regula vários processos intracelulares. Eles modulam o aumento da excitabilidade celular reduzindo a excitabilidade dos canais de potássio, promovendo um maior influxo de cálcio e aumentando a amplitude do potencial de ação (8).

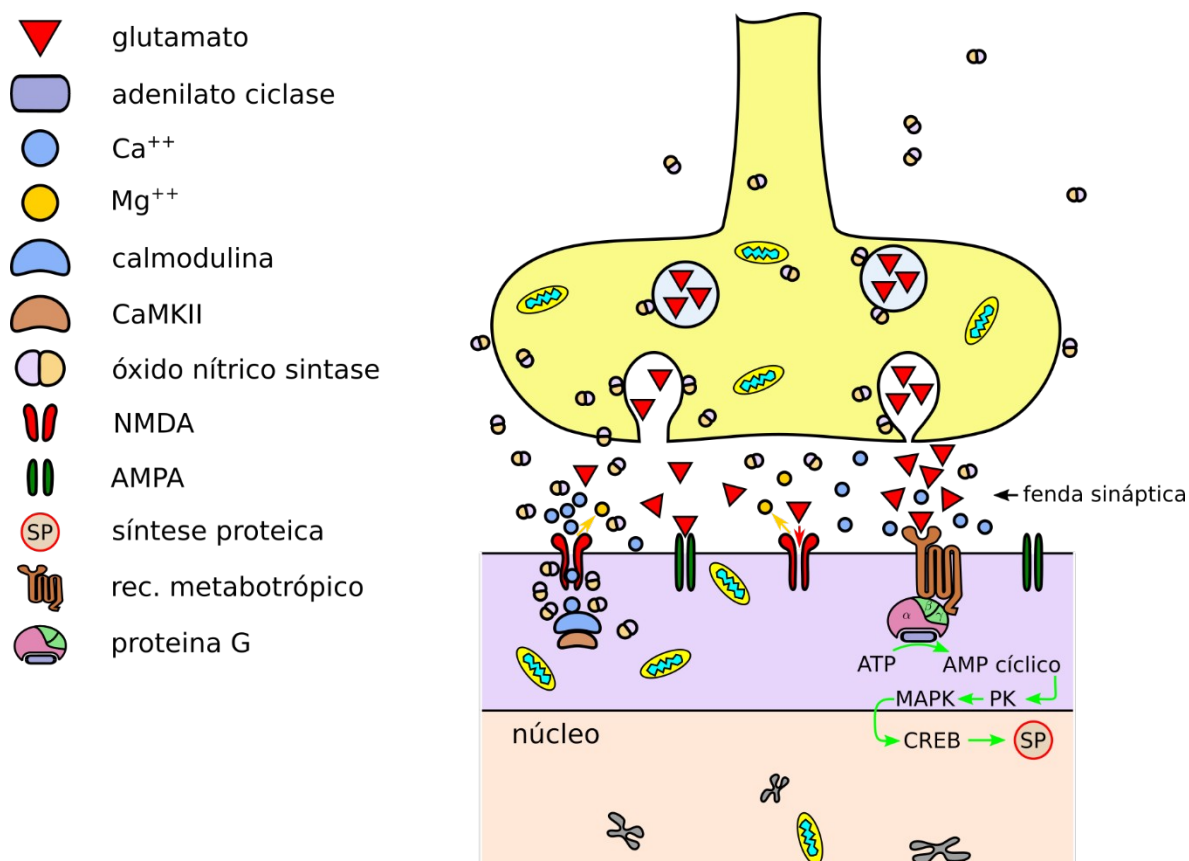
Para que a memória de curto prazo se torne de longo prazo é necessário que uma sucessão de estímulos bioquímicos que se iniciam com alterações sinápticas até ativação de genes no núcleo da célula seja realizada. Os receptores AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid) e NMDA (N-metil-D-aspartato) são os receptores iônicos, específicos que se ligam ao glutamato no processo de formação da memória. O glutamato, um aminoácido, é o principal neurotransmissor excitatório no sistema nervoso central. Existem quatro tipos de receptores de glutamato, três deles são canais iônicos dependentes de ligantes como o (AMPA) e o (NMDA). O receptor metabotrópico ligado à proteína G por sua vez, pode promover a interação com outras proteínas efetoras como enzimas que podem finalmente alterar concentrações de segundo mensageiros como cAMP ou cGMP (3,8,10,12).

Quando o glutamato é liberado na fenda sináptica por um estímulo de uma nova informação, ou um aprendizado ele se liga ao receptor celular AMPA da célula pós sináptica. Os receptores NMDA (N-Metil-D-aspartato) são bloqueados por íons magnésio Mg. Após uma estimulação contínua do glutamato estes íons magnésio saem do receptor, devido a uma maior despolarização do neurônio pós sináptico. Dessa forma os receptores NMDA permitem o influxo de Na^+ e também de Ca^+ no interior da célula. O aumento de íon Ca^+ intracelular, promove a ativação do sistema proteína quinase regulados por calmodulina que então ativa a enzima óxido-nítrico-sintase. O óxido nítrico então se difunde da membrana pós sináptica até o neurônio pré-sináptico, promovendo uma liberação de mais glutamato na fenda sináptica

melhorando a eficácia do neurônio pós sináptico (3,8,10,12,13).

Após a célula sofrer estímulos suficiente do glutamato, isto ativará a proteína quinase (PKA), que ativará a proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) que então se translocarão para o núcleo da célula favorecendo a ativação da cascata transcrricional, iniciado pelo fator transcrricional CREB-1, no qual culminará com a transcrição de síntese de proteínas, possibilitando o crescimento de novas conexões sinápticas (3,8,10,12,13).

Figure 1- Processos neurobiológicos da construção da memória de longo prazo.



Fonte: Carla Nunes Fernandes Fonseca, com base nas referências (3,8,10,12,13).

1.2 A APOE e seu relacionamento com a proteína precursora amiloide (APP)

A APOE, é um carreador lipídico no sistema nervoso central e periférico e distribui colesterol e outros lipídeos através de seu receptor que possui um domínio N-terminal e um

domínio C- terminal que é a principal região de ligação dos lipídeos (15,18).

O alelo *APOE* ϵ 4 é o principal fator de risco genético para o desenvolvimento da doença de Alzheimer de início tardio (DA). O *APOE* é uma glicoproteína com 299 aminoácidos codificados no braço longo do cromossoma 19 (posição 19q13.2). Contém quatro exons e três introns, e a presença de dois polimorfismos de nucleotídeos único (SNPs), rs429358 (C > T) e rs7412 (C > T) são responsáveis pelos 3 principais alelos conhecidos: epsilon-2 (ϵ 2), epsilon-3 (ϵ 3), e epsilon-4 (ϵ 4). Estas isoformas foram diferenciadas nos resíduos 112 e 158. O *APOE*2 tem resíduos de Cisteína em ambas as posições, enquanto o *APOE*3 tem um resíduo de Cisteína na posição 112 e um resíduo de Arginina na posição 158, e o *APOE*4 tem um resíduo de Arginina em ambas as posições. Esta combinação determina um fator de risco associado mais elevado quando os alelos *APOE*4 foram encontrados em homozigotes (*APOE*- ϵ 4/*APOE*- ϵ 4). Este polimorfismo parece estar associado a um aumento do risco de perda de memória devido a razões que permanecem desconhecidas (16,23).

Alguns autores sugerem que no DCS um prejuízo sináptico em áreas específicas cerebrais ocorram antes mesmo de placas β amiloides serem produzidas, por meio do desequilíbrio do cálcio neuronal e leves alterações nas funções sinápticas, detectáveis no DCS (20,21).

O Ca^{2+} é um eletrólito importante nos mecanismos bioquímicos celulares por desempenhar um papel na homeostasia dos potenciais elétricos da célula, mas também exerce um papel intrínseco como segundo mensageiro, traduzindo os sinais externos da célula e promovendo reações químicas e físicas dentro dela (10). O sistema proteína quinase regulados por calmodulina são ativados quando existe um aumento intracelular nos níveis de cálcio. Quando um sinal extracelular deflagra o aumento da concentração de cálcio citosólico isto ativa o sistema de enzimas dependentes de calmodulina. O complexo cálcio calmodulina ativa a enzima óxido-nítrico-sintase. O óxido nítrico, um gás, se difunde da membrana do

neurônio pós-sináptico até o neurônio pré-sináptico fazendo com que ocorra um aumento na liberação do glutamato na fenda sináptica. Assim o cálcio participa da neuromodulação do potencial de longo prazo, potencializando o estímulo celular do glutamato, aumentando a excitabilidade da célula pós sináptica (10,12,13). Um dos efeitos negativos mais bem estabelecidos do desequilíbrio do cálcio são o prejuízo nas taxas de quinases e fosfatases indispensáveis no funcionamento normal dos processos da construção da memória. Essas proteínas exercem uma atribuição específica na fosforilação da proteína CREB no núcleo da célula (12,20,21).

As placas β -amiloide são produzidas em nosso cérebro a partir da clivagem da glicoproteína precursora amiloide (APP). O gene *APP* está localizado no cromossoma 21 e codifica para uma proteína transmembrana dirigida ao retículo endoplasmático. Ambos os domínios desta proteína foram expostos para o espaço intracelular e podem ser clivados em diferentes vias por α -, β -, e γ -secretases. O processamento realizado pela α -secretase, em uma via não amiloidogênica, produz a liberação da molécula (sAPP α) que desempenha um importante papel na sobrevivência e plasticidade neuronal e evita à neurotoxicidade. Na via amilóide, a APP é internalizada dentro dos compartimentos endocíticos e clivada por β -secretase e γ -secretase gerando peptídeos β -amiloides que resultam em danos neuronais (18,22).

Existem vários receptores da *APOE* que podem interagir com a APP, modularem seu tráfico e processamento, promovendo aumento de sua produção ou depuração. O alelo $\epsilon 4$ da *APOE* promove a internalização da APP e aumento da produção de placas β -amiloide, através de seu receptor celular LRP1 que viabiliza a internalização da APP. Em detrimento o receptor da *APOE* LRP6 demonstrou redução na internalização da APP diminuindo sua produção (18,20).

Apesar de não claramente estabelecido, o alelo $\epsilon 4$ da *APOE*, parece ter um efeito importante na supressão da expressão das proteínas sinápticas, comprometendo a morfologia dendrítica e a plasticidade de uma maneira idade dependente (18,20). Apesar dos diferentes estudos apontados, ainda não existe clareza nesta relação. A associação destes diferentes estudos em uma discussão aprofundada pode auxiliar no melhor entendimento do papel desta proteína nos desenvolvimentos das diferentes doenças neurológicas associadas ao comprometimento da memória. Assim, baseado nas pesquisas relacionando o gene *APOE* ao DCS, esta revisão objetiva reunir informações focando na influência destes genes na promoção do prejuízo da memória na fase inicial desse comprometimento o DCS a fim de responder a seguinte pergunta norteadora: Qual a relação entre o DCS e alterações genéticas na Apolipoproteína E?

2 Método

O modelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) (Figura 3), como proposto por Mother et al., foi utilizado para a construção desta revisão sistemática (24). A identificação e a seleção do estudo ocorreram nos meses de junho até agosto de 2021 de forma independente, realizadas por dois pesquisadores capacitados.

As principais bases de dados foram PubMed, Web of Science e Mendeley. A data inicial foi 2014, ano em que o termo DCS foi definido (1). A combinação entre os seguintes unitermos/descriptores foram utilizados (apoe [Title/Abstract]) AND (subjective cognitive decline [Title/Abstract]), (new mutation and subjective cognitive decline [Title/Abstract]), (apoe) AND (mutation subjective cognitive decline).

3 Resultados

Noventa artigos foram encontrados de acordo com os descritores, nas plataformas PubMed, Web of Science e Mendeley. Desses, 56 foram excluídos por não apresentarem características relacionadas ao DCS e genótipo *APOE*. Estes artigos foram excluídos pelos seguintes critérios: Pesquisas com animais, revisão sistemática ou meta-análise, outro biomarcador genético ou receptor proteico, ou fator hormonal, Capítulo de livro, DCS ou *APOE* relacionado a outra doença ou DA de início precoce, ou só DA sem a fase pré-clínica ou ano inferior a data estipulada para o estudo. Finalmente foram incluídos 34 artigos que preencheram os critérios dessa revisão, conforme o fluxograma abaixo:

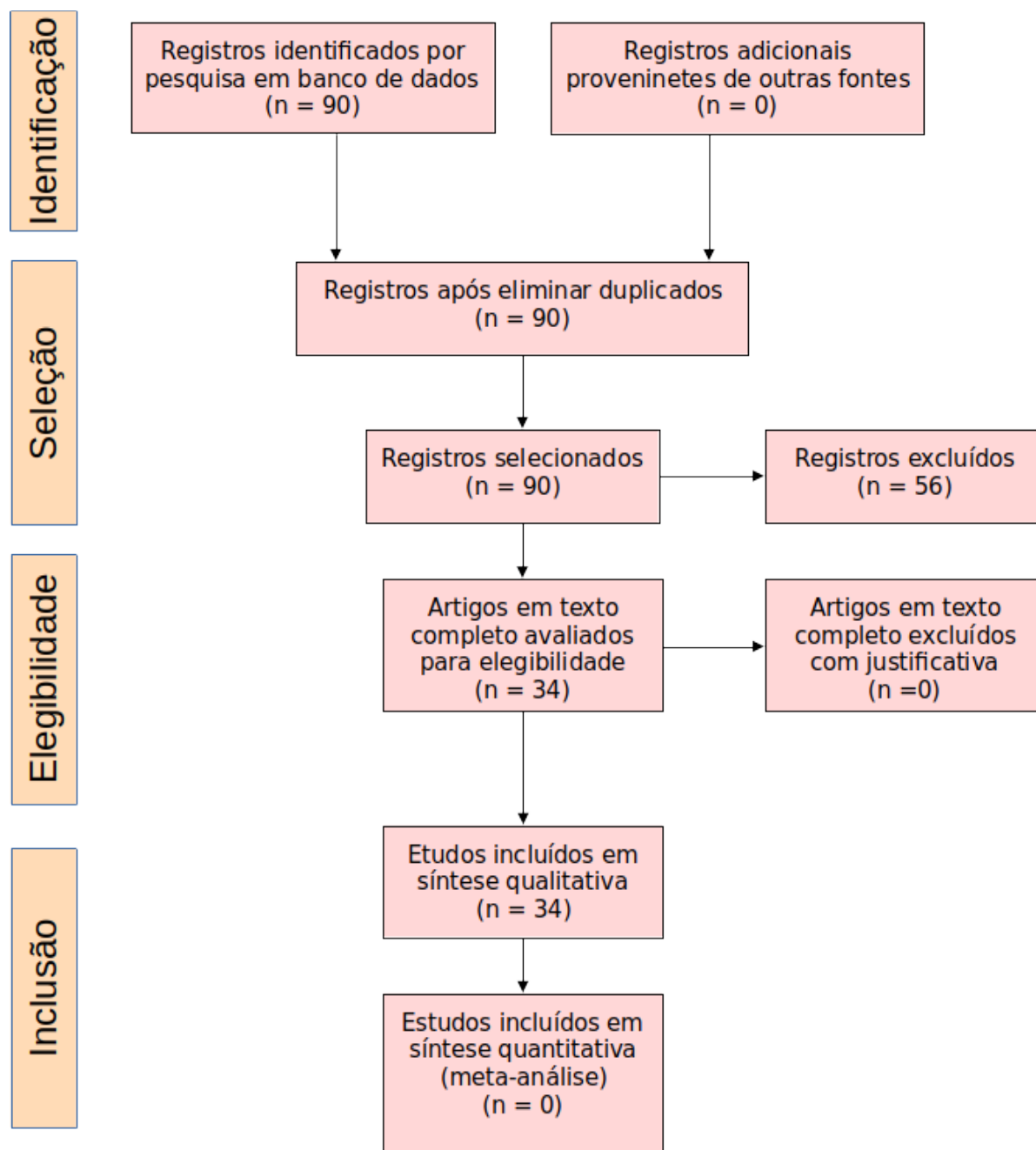


Figura 2 Artigos selecionados e identificação dos processos.

Dos 34 artigos selecionados realizamos a discussão de seis artigos que representaram os tópicos mais importantes relacionados ao estudo, demonstrado no quadro abaixo:

Autores /País	Tipo de Amostras	Estudo	(N) amostral-Grupo de estudo	Avaliação Clínica e Cognitiva/Genética	Principais achados
1-Müller-Gerards D et al Alemanha	DNA	Investigar os efeitos conjuntos do DCS e do genótipo <i>APOE</i> $\epsilon 4$ no CCL.	Total (n=4814) <i>APOE</i> $\epsilon 4+$ DCS (-) = (n = 117) DCS (+) = (n = 34) <i>APOE</i> $\epsilon 4-$ DCS (-) (n = 361) DCS (+) (n = 93)	A avaliação de desempenho cognitivo; genotipagem.	<i>APOE</i> $\epsilon 4$ e DCS pode apresentar um efeito de interação positiva para o risco de CCI após 5 anos apenas em mulheres, já em relação aos homens, pode ser observado no máximo uma tendência para um efeito de interação de forma negativo.
2-Sun Y et al CHINA	Sangue	Investigar as características da morfologia do cérebro no DCS e se ela é influenciada pela <i>APOE</i> $\epsilon 4$.	Total (n=1380) DCS (n=65) C (n=73)	Entrevista clínica, avaliações neuropsicológicas, exame de sangue e ressonância magnética, análise de modelo linear; análise de regressão linear múltipla.	O grupo DCS apresentaram volumes corticais totais e área de superfície cortical diminuídos e os portadores DCS <i>APOE</i> $\epsilon 4$ revelaram uma redução aditiva na área de superfície cortical direita e de acordo com os escores de avaliação dos sintomas de ansiedade, este foram associados de forma negativa com a área de superfície cortical direita em grupos controles <i>APOE</i> $\epsilon 4$.
3-Kirsebom BE et al Noruega	LCR	Investigar se o aumento da razão Ng / BACE1 prediz o declínio cognitivo na DA.	DCS (n = 18) CCL (n = 20) Controle com baixo risco de DA (n = 20, <i>APOE</i> - $\epsilon 4$ -) controles com risco aumentado de DA (n = 16, <i>APOE</i> - $\epsilon 4$ +) β -amiloide + DCS (n = 18) β -amiloide + CCI (n = 20)	ELISA; Testes neuropsicológicos RM.	Os níveis de Ng / BACE1 foram elevados tanto no declínio cognitivo subjetivo quanto no comprometimento cognitivo leve em comparação com controles saudáveis.
4- Mazzeo S et al Itália	Sangue	Avaliar o efeito relacionado ao envelhecimento sobre o risco de progressão do DCS em DA.	150 indivíduos com DCS que passaram por extensa investigação neuropsicológica.	Desempenho de memória episódica verbal, e genotipagem, TC.	A presença do alelo $\epsilon 4$ da <i>APOE</i> aumentaram o risco de conversão do DCS para a DA.
5- Babapour Mofrad R et al Holanda	Sangue, LCR	Diferenças sexuais nos biomarcadores do LCR.	DA (n = 1.801) Demência (n = 937) DCS (n = 427) CCL (n = 437)	Exame físico e neurológico, testes neuropsicológicos, Eletroencefalograma (EEG), RM e testes laboratoriais.	<i>APOE</i> afeta de forma diferenciada entre os sexos nos biomarcadores do LCR na DA, entre os portadores do alelo $\epsilon 4$ as mulheres apresentaram altas elevações.
6- van Harten et al Holanda	LCR, plasma	Associação entre a concentração de <i>APOE</i> no plasma e no LCR.	DCS (n = 207) CCL (n = 213)	Exame neuropsicológico, físico e neurológico, exames laboratoriais, eletroencefalografia (EEG) e ressonância magnética cerebral, PCR e sequenciamento de Sanger.	A concentração de <i>APOE</i> no LCR foi maior em portadores do alelo $\epsilon 4$ da <i>APOE</i> com comprometimento cognitivo leve (CCL), do que naqueles com declínio cognitivo subjetivo (DCS) e foi maior em mulheres do que em homens e correlacionou-se positivamente com a idade. Os portadores do alelo $\epsilon 4$ da <i>APOE</i> tinham concentrações de <i>APOE</i> no LCR mais altas do que os não portadores de <i>APOE</i> $\epsilon 4$.

Quadro 1-**Características dos principais resultados**

Legenda

LCR = Líquido cefalorraquidiano

CN = Cognitivamente normais

C = Controle

DCS = Declínio Cognitivo Subjetivo

CCL = Comprometimento Cognitivo Leve

DA = Doença de Alzheimer

RM = Ressonância Magnética

MRS = Espectroscopia de ressonância magnética de prótons

APOE = Apolipoproteína E

PET = Tomografia por emissão de Potróns

TC = Tomografia computadorizada

ELISA = Ensaio imunoenzimático

3.1 Características do Estudo

A maioria dos estudos foi realizada no continente europeu (23), seguindo-se Ásia (4), América do Norte (5) e Oceania (2). Desses estudos, 23 utilizaram sangue/plasma para extração do DNA para pesquisa genômica, enquanto 18 estudos utilizaram LCR.

Destas amostras, (22) fizeram sequenciamento e análise de PCR para pesquisa da *APOE*, (24) realizaram testes neuropsicológicos e neurológicos, (17) utilizaram o Miniexame do Estado Mental, (1) estudo utilizou o questionário de Declínio Cognitivo Subjetivo (DCS-Q), (5) estudos utilizaram o desempenho de memória episódica verbal, (8) tomografia por emissão de pósitrons (PET), (2) Escala de Cognição Diária (ECog; pontuação total e pontuação de quatro domínios), (1) Montreal Cognitive Assessment (MoCA), (12) avaliação cognitiva, (9) Ensaio imunoenzimático (ELISA), (1) Análise de proteínas de resposta de fase aguda (APR). (4) histórico familiar, (9) Avaliação clínica, (10) medições de β -amiloide no LCR, (25) ressonância magnética (RM), (13) Exames Laboratoriais, (1) Espectrometria de massa, (4) Testes psiquiátricos, (6) teste de depressão, (12) histórico médico.

3.2 Características dos principais resultados

De acordo com os resultados, 7 estudos mostraram que o ponto de corte foi maior em

indivíduos mais velhos do que em indivíduos mais jovens e tendeu a ser maior em portadores do alelo $\epsilon 4$ da *APOE* do que em não portadores(25–30). Outros estudos apontaram que indivíduos com DCS, CCL ou DA eram mais velhos e incluíam uma porcentagem maior de portadores do alelo $\epsilon 4$ da *APOE* do que os grupos cognitivamente normais (25,28–36); 7 (25–27,29,37–39) estudos apresentaram uma interação entre a reserva cognitiva com o gene *APOE* em especial portadores do alelo *APOE* $\epsilon 4$; 8 estudos mostraram que em grupos que apresentaram o alelo $\epsilon 4$ da *APOE* positivo, apresentaram níveis baixos de β -amiloide 42 e níveis elevados da proteína tau no LCR(17,25,36,40–42); 4 estudos mostraram que o alelo *APOE* $\epsilon 4$ e DCS pode apresentar um efeito de interação positiva para o risco de CCL e/ou DA(27,33,43,44); 8 estudos revelaram que as mulheres tinham concentração do alelo $\epsilon 4$ da *APOE* no LCR ligeiramente maior do que os homens (17,31,32,36,45–48); 8 mostraram que ser mulher foi um fator de risco significativo para positividade amiloide(17,31,32,36,45–48), 5 estudos relataram que a presença do alelo $\epsilon 4$ da *APOE* pode aumentar a chance da positividade de β -amiloide 42 (26,30,39,41,49), 6 estudos apontaram que ser portador do alelo $\epsilon 4$ aumenta o risco para progressão para a DA (26,27,35,38,40,49).

4 Discussão

O cérebro possui aproximadamente 25% do colesterol corporal total, sendo o órgão mais rico em colesterol no corpo humano. A *APOE*, é uma glicoproteína abundante no líquido cefalorraquidiano e desempenha um importante papel no transporte de reserva de colesterol no cérebro, através de sua interação com estruturas determinantes nas interações moleculares, como *ATP-binding cassette (ABC) transporter (ABCA1)* (50,51).

O gene *ABCA1* é um membro de uma família de transportadores de membrana ligantes de ATP e possui a habilidade de transportar diferentes moléculas através da membrana plasmática das células sendo uma delas o colesterol, para se ligar a apolipoproteínas com

baixo teor de lipídeos ou livre de lipídeos como por exemplo a *APOE*. Isto facilita à formação de partículas de HDL no meio extracelular (51). O *ABCA1* sofre uma mudança conformacional conduzindo a dimerização e transferência de lipídios para a *APOE*, viabilizando a depuração amiloide no cérebro através da lipidação da *APOE* (50,52).

O dogma da biologia molecular relaciona a expressão de uma proteína à sequência de nucleotídeos presentes no DNA, que dão informação através do RNA mensageiro para a formação da cadeia de aminoácidos. Mutações que ocorrem durante o processo de replicação do material genético e que não são reparadas pela maquinaria de reparo culminam em uma troca permanente de nucleotídeos que podem, dependendo da alteração, alterar a sequência de aminoácidos de uma proteína e conseqüentemente podem alterar sua função dependendo da localização e características bioquímicas do aminoácido alterado (50,53).

Como descrito anteriormente, a isoforma $\epsilon 4$ do gene *APOE*, possui uma troca de nucleotídeos na posição 112 possuindo uma Arginina ao invés de uma Cisteína. Essa alteração faz com que a proteína perca sua associação iônica entre o GLU 109 e a ARG 61 . A ARG 61, estando livre, interage com o GLU 255 , criando uma interação interdomínio que reduz a capacidade de ligação do $\epsilon 4$ da *APOE* aos lipídeos (50,51,54).

Outra característica importante no desenvolvimento da DA de início tardio, refere-se à fosforilação da proteína tau. Esta é uma proteína encontrada nos neurônios principalmente em seus axônios, sendo também encontrada no soma e dendritos. Trata-se de uma proteína associada aos microtúbulos que tem função de estabiliza-lo no citoesqueleto dos neurônios, promover interações da membrana dos neurônios com subunidades de receptores, além de facilitar o transporte de organelas nos terminais nervosos (55).

Segundo Guo e colegas a fosforilação da tau é estritamente controlada pelo equilíbrio entre proteínas quinases e fosfatases. Sob condições patológicas a fosforilação da tau está

aumentada o que reduz sua afinidade aos microtúbulos, resultando em uma desestabilização no citoesqueleto dos neurônios. A fosforilação na Ser262, Ser293, Ser324 e Ser 356 diminui a ligação da tau aos microtúbulos (56).

Avila e colegas acreditam que o peptídeo β -amiloide, o fragmento da APP, pode favorecer a fosforilação da tau pela ativação da GSK3 β . A glicogênio sintase quinase (GSK3 β) é uma proteína quinase que exerce o papel na fosforilação dos aminoácidos serina ou treonina e essa fosforilação controla uma série de atividades biológicas como por exemplo o metabolismo do glicogênio (57).

De acordo com Ma e colegas existem mais de 80 supostos locais de fosforilação de serina e treonina na molécula de tau dos quais mais de 40 foram identificados como hiperfosforilados em cérebros com DA (58).

Acredita-se que a fosforilação da GSK3 β pode ser pela ação antagonista do peptídeo β -amiloide no receptor de insulina que promove ativação da GSK3 β e então fosforila a *tau* (57).

Johnson pontua que as proteínas cito esqueléticas podem ser degradadas por uma proteinase ativada por cálcio. Acredita-se que os neuro filamentos são substratos de proteases neutras ativadas por cálcio, também conhecidas como calpaínas (59). As calpaínas são encontradas em grande quantidade no cérebro e podem degradar citoesqueleto de proteínas tais como neurofilamentos através da sua capacidade de ativar a Cyclin dependent kinase 5 (CDK5) (60).

Zhou e colegas, descobriram em seus estudos que a via de sinalização calpaína (CDK5) e não a GSK3B está envolvida na via específica da tau fosforilada. Seus achados sugerem que alterações na via de sinalização calpaína CDK5 sofreu forte contribuição da *APOE* ϵ 4 específico em tau fosforilada (60).

De acordo com MA e colegas, o acúmulo da tau fosforilada induz a toxicidade sináptica por meio da disfunção mitocondrial, inativação do fator transcricional CREB no qual pode promover a eliminação de proteínas sinápticas e conduzir a ativação da micróglia que induz a neuro inflamação (58).

Um estudo com ratos transgênicos recentemente publicado por Shi e colegas 2017, demonstram que a *APOE* afeta a patogêneses da tau, neuroinflamação mediada por tau, independentemente da patologia β -amiloide. Segundo os mesmos a *APOE* exerce um efeito tóxico enquanto que sua ausência é protetiva. Eles observaram em seus estudos que ocorreu uma atrofia no hipocampo, córtex entorrinal e periforme, amígdala, e um alargamento significativo do ventrículo lateral e as camadas celulares piramidais na região de CA1, tornaram-se mais finas em ratos *APOE* $\epsilon 4$. Em detrimento a ausência de *APOE* em ratos expressando a *APOE* humana, atenuou a perda neuronal e a atrofia cerebral e quase completamente a dilatação ventricular foi abolida (61).

Sun e colegas realizaram um estudo onde avaliam as características da área de superfície cortical em indivíduos com DCS e os compara aos controles e se o status do alelo $\epsilon 4$ da *APOE* e sintomas neuropsiquiátricos como por exemplo ansiedade e ou depressão influência na área de superfície cortical. Ele argumenta em seu trabalho que estudos anteriores mostraram reduções estruturais de volume de matéria cinzenta e afinamento no córtex entorrinal bilateral. Sun e seus colegas realizaram sua pesquisa em 65 indivíduos com DCS e 73 controles. Seus resultados demonstram que indivíduos com DCS mostraram volume cortical total e área de superfície cortical diminuídos em relação aos controles. Os sujeitos com DCS e carreadores do alelo $\epsilon 4$ da *APOE* mostraram redução aditiva na área de superfície cortical direita. Os escores de sintomas de ansiedade foram negativamente associados à área de superfície cortical direita em sujeitos com DCS, porém não carreadores do alelo $\epsilon 4$ da

APOE (62).

Van Harten demonstrou em seus estudos que altas concentrações de *APOE* no líquido cefalorraquidiano está associado a manifestações patofisiológicas e clínicas em portadores não demenciados, mas portadores do alelo $\epsilon 4$ da *APOE*. Van Harten encontrou em seus estudos que a concentração de *APOE* no LCR foi maior em portadores do alelo $\epsilon 4$ da *APOE* com comprometimento cognitivo leve (CCL), do que naqueles com declínio cognitivo subjetivo (DCS) e foi maior em mulheres do que em homens e correlacionou-se positivamente com a idade. Ademais observou que os portadores do alelo $\epsilon 4$ da *APOE* tinham concentrações de *APOE* no LCR mais altas do que os não portadores de *APOE* $\epsilon 4$ (36).

Estudos utilizando a variável sexo na relação do prejuízo da memória em suas fases iniciais até à DA têm sido realizados por alguns pesquisadores (17,36,48). Muller e colegas citam em seu trabalho que o sexo desempenha um importante papel nos estudos relacionados à DA. Em seus estudos ponderam que homens e mulheres apresentam diferenças estruturais que alteram os processos relacionados à doença, apesar de não demonstrarem em seu trabalho essas diferenças neuro biologicamente. Muller et.al, pontuam que o $\epsilon 4$ da *APOE* poderia diminuir ou neutralizar o efeito protetor do estrogênio e que isto explicaria a associação seletiva entre DCS e CCL em carreadoras do $\epsilon 4$ da *APOE*, mas não em não carreadoras. Segundo os mesmos, uma comparação em seus estudos em homens carreadores do $\epsilon 4$ da *APOE* e mulheres carreadoras, as mulheres apresentaram uma conectividade reduzida significativa no precuneus (48).

Finalmente eles concluem que seus estudos indicam que pode existir uma interação positiva entre o DCS e o alelo $\epsilon 4$ da *APOE* no risco da progressão para CCL 05 anos depois, apenas em mulheres, e que nos homens observaram no máximo uma tendência para um efeito

de interação negativo (48).

Babapour Mofrad e colegas realizaram um estudo investigando o genótipo $\epsilon 4$ da *APOE* considerando o estágio clínico da doença e as diferenças sexuais. Eles observaram, se estas variáveis modificariam diferenças nos biomarcadores β -amiloide 42, t-tau e p-tau no LCR (17).

De acordo com Babapour Mofrad e colegas, os biomarcadores são modificados pela diferença sexual na DA. Segundo os mesmos, as mulheres demonstram uma carga de emaranhados neuro fibrilares mais alta, enquanto as diferenças em β -amiloide são menos aparentes. Ademais Babapour Mofrad pontua que conhecimentos atuais indicam que as mulheres carreadoras do $\epsilon 4$ da *APOE* têm maiores concentrações de tau total e tau fosforilada no LCR, do que homens carreadores do alelo $\epsilon 4$ da *APOE* (17).

Em seus resultados encontraram que no DCS a maioria eram homens (61%) e mulheres mostraram uma frequência maior de *APOE*- $\epsilon 4$ do que homens (M:65% x H:(50%) $p > 0,002$. Mulheres tiveram menos atrofia do que homens. Dentro da DA a porcentagem de mulheres e homens foram similares (52% x 48%) tanto quanto a frequência de carreadores *APOE*- $\epsilon 4$ entre homens e mulheres (M:67% x H:68 %, $p > 0,05$). As mulheres tiveram menos atrofia temporal medial do que os homens (M:1.32 x H:1.52, $p > 0.01$) (17).

Babapour Mofrad e colegas em seus estudos concluiu que em sujeitos carreadores do alelo $\epsilon 4$ da *APOE*, mulheres demonstraram concentrações de p(tau) maiores do que homens com DCS (Cohens d (95%CI): t-tau= 0.52 (0.19-0.84), $p < .001$; p-tau=0.44 (0.11-0.77) $p = .004$) e CCL (Cohens d (95%CI): t-tau= 0.54 (0.28-0.80), $p < .001$; p-tau=0.52 (0.26-0.77), $p < .001$), porém não na demência da DA (17).

Em não carreadores do alelo $\epsilon 4$ da *APOE*, mulheres mostraram altas concentrações (p)tau no CCL (Cohens d (95%CI):t-tau= 0.49 (0.17-0.80), $p = .002$; p-tau=0.47 (0.16-0.78), $p = .003$)

e na demência (Cohens d (95%CI): t-tau= 0.42 (0.19-0.65), $p < .001$; p-tau=0.38 (0.15-0.61) $p = .002$) DA, mas não no DCS (17)..

Babapour Mofrad e colegas concluem que nos carreadores do alelo $\epsilon 4$ da *APOE*, as diferenças sexuais no LCR, (p) tau é mais evidente nos estágios iniciais da doença, enquanto que para os não carreadores as diferenças sexuais são mais evidentes em estágios mais avançados da doença e finaliza que os achados em seus estudos sugerem que os efeitos do alelo $\epsilon 4$ da *APOE* nas diferenças sexuais nos biomarcadores no LCR depende do estágio da doença (17).

Kirsebom e colegas realizaram um estudo com uma proteína denominada neurogranina, composta por 78 resíduos de aminoácidos que se localiza mais especificamente no neurônio pós-sináptico no córtex cerebral, hipocampo e bulbo olfatório (63). Esta proteína possui um domínio IQ de ligação à calmodulina que interage com a apo-calmodulina. Quando existe um aumento na concentração de Ca^{+} intracelular a neurogranina libera a calmodulina para se ligar ao Ca^{+} e formar o complexo cálcio-calmodulina. Isto permite que os processos bioquímicos celulares tenham prosseguimento em concluir o processo do potencial de longo prazo (64). Porém uma diminuição nos níveis de neurogranina cerebral pode ser o motivo pelo qual ocorre um desajuste nos processos moleculares do potencial de longo prazo envolvidos no papel que a neurogranina exerce no complexo calcio-calmodulina (21).

No mesmo estudo Kirsebom ainda relacionou a proteína BACE1 às fases iniciais do prejuízo da memória. A BACE1 é uma das enzimas que participam da clivagem da proteína precursora amiloide. Kirsebom e colaboradores encontraram níveis significativamente aumentados de Ng/BACE em indivíduos com DCS e CCL comparados com os casos controle. A taxa maior de Ng/BACE1 foi associado com volumes menores hipocampais e amigdalares, diminuição na função da memória, atenção e um declínio significativo no exame

do estado de Mini Mental e função da memória em 02 anos seguidos (63).

O trabalho de Mazzeo e colegas avaliou nos sujeitos do estudo se a reserva cognitiva que se refere aos anos de estudo, envolvimento mental e atividades de lazer, poderia proteger os indivíduos que realizam tais atividades de uma demência. A hipótese da reserva cognitiva admite que indivíduos com maiores níveis de estudo e inteligência podem estar mais aptos ao enfrentamento fisiopatológico de uma doença neurodegenerativa. Segundo os autores do artigo, estudiosos embasam este modelo em estudos realizados por neuroimagem que mostraram variabilidade na relação entre a quantidade de dano cerebral e o grau de déficit cognitivo (27).

Mazzeo avaliou o efeito da reserva cognitiva na progressão do DCS para CCL e DA e acompanharam 263 sujeitos dos quais 154 com DCS e 109 com CCL por um tempo médio de 07 anos.

Ele concluiu que a idade da conversão para CCL foi atrasada em média 9 anos em sujeitos diagnosticados com DCS e alta reserva cognitiva em relação aos sujeitos com DCS com baixa reserva cognitiva. No entanto, a reserva cognitiva alta resultou como um fator de risco para a progressão de CCL para demência DA apenas em portadores do alelo $\epsilon 4$ da *APOE*. Ainda segundo os autores, nos sujeitos com CCL a conversão para DA foi 03 anos mais rápida em portadores do alelo $\epsilon 4$ com alta reserva cognitiva, do que em não carreadores do alelo $\epsilon 4$ com alta reserva cognitiva, indicando que essa reserva cognitiva protege contra as primeiras manifestações clínicas da doença. Esse resultado deste autor é justificado no início de seu artigo quando ele argumenta que sujeitos que apresentam um alta reserva cognitiva e quando esta reserva se esgota o declínio ficará evidente mais rápido (27).

5 Conclusão

Vários estudos têm sido realizados pelo mundo em busca de um conhecimento das bases neurobiológicas que conectam o genótipo *APOE* as fases iniciais do comprometimento da memória, o DCS. Sabe-se que mesmo no estágio do DCS alterações neurobiológicas já começaram a ocorrer e o estudo desses eventos concomitantemente com o acompanhamento dos sujeitos afetados é a esperança para uma melhor compreensão dos processos patológicos e da busca por tratamentos que possam intervir e interromper o progresso da doença ou até mesmo evitar que ela ocorra.

Existe uma relação importante entre o alelo $\epsilon 4$ da *APOE* e o DCS, porém existem muitas outras relações bioquímicas que participam e ou interagem com o alelo $\epsilon 4$ da *APOE* e influenciam nos processos neurobiológicos que conduzem ao DCS e que estão sendo cada dia mais pesquisados e relacionados na busca pela cura ou pela diminuição dos prejuízos causados à memória, porém ainda existem poucos trabalhos relacionando o DCS a estes processos.

Nosso trabalho buscou primeiramente realizar uma introdução que pudesse dar uma visão geral do processo da construção da memória, servindo como embasamento para o entendimento dos processos neurobiológicos que estruturam a patologia da memória ainda em suas fases iniciais. Depois relacionamos os achados dos artigos selecionados, a influência do gene *APOE* nos processos neurobiológicos do comprometimento da memória que foi o objetivo da nossa pesquisa, detalhando esses processos e focando na influência do gene *APOE* no DCS.

6 Declaração de disponibilidade de dados

Todos os dados apresentados neste estudo estão incluídos no artigo

7 Financiamento

Este estudo teve financiamento pela CAPES.

8 Conflito de Interesse

A pesquisa foi realizada na ausência de qualquer relação comercial ou financeira.

9 Contribuição dos Autores

Carla Nunes Fonseca Fernandes e Fernanda Carolina Rozendo, Anderson Ferreira da Cunha e Francisco Assis Carvalho Vale: Conceito e desenho do estudo, análise e interpretação dos dados e preparação da escrita do manuscrito, Francisco de Assis Carvalho do Vale e Anderson Ferreira da Cunha: Revisão Crítica.

10 Referências

1. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, van der Flier WM, Han Y, Molinuevo JL, et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol.* 2020 Mar;19(3):271–8.
2. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014 Nov;10(6):844–52.
3. Izquierdo I, Bevilaqua LRM, Rossato JI, Bonini JS, Medina JH, Cammarota M. Different molecular cascades in different sites of the brain control memory consolidation. *Trends Neurosci.* 2006 Sep;29(9):496–505.
4. Izquierdo I, Medina JH. Memory formation: the sequence of biochemical events in the

- hippocampus and its connection to activity in other brain structures. *Neurobiol Learn Mem.* 1997 Nov;68(3):285–316.
5. Bisaz R, Travaglia A, Alberini CM. The neurobiological bases of memory formation: From physiological conditions to psychopathology. *Psychopathology.* 2014 Apr 17;47(6):347–56.
 6. Rolls ET. The storage and recall of memories in the hippocampo-cortical system. *Cell Tissue Res.* 2018 Sep;373(3):577–604.
 7. Ferbinteanu J, Kennedy PJ, Shapiro ML. Episodic memory--from brain to mind. *Hippocampus.* 2006;16(9):691–703.
 8. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science.* 2001 Nov;294(5544):1030–8.
 9. Tonegawa S, Liu X, Ramirez S, Redondo R. Memory Engram Cells Have Come of Age. Vol. 87, *Neuron.* 2015. p. 918–31.
 10. Bading H, Ginty DD, Greenberg ME. Regulation of gene expression in hippocampal neurons by distinct calcium signaling pathways. *Science.* 1993 Apr;260(5105):181–6.
 11. Aziz W, Kraev I, Mizuno K, Kirby A, Fang T, Rupawala H, et al. Multi-input Synapses, but Not LTP-Strengthened Synapses, Correlate with Hippocampal Memory Storage in Aged Mice. *Curr Biol [Internet].* 2019 Nov 4;29(21):3600-3610.e4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.08.064>
 12. Poovaiah BW. BIOCHEMICAL AND MOLECULAR ASPECTS OF CALCIUM ACTION. In: *Acta Horticulturae [Internet].* International Society for Horticultural Science (ISHS), Leuven, Belgium; 1993. p. 139–48. Available from: <https://doi.org/10.17660/ActaHortic.1993.326.14>

13. Dodge KL, Scott JD. Calcineurin anchoring and cell signaling. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Nov;311(4):1111–5.
14. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer’s Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020 Dec;25(24).
15. Youn YC, Lim YK, Han S-H, Giau V Van, Lee M-K, Park K-Y, et al. Apolipoprotein $\epsilon 7$ allele in memory complaints: insights through protein structure prediction. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1095–102.
16. Belloy ME, Napolioni V, Greicius MD. A Quarter Century of APOE and Alzheimer’s Disease: Progress to Date and the Path Forward. *Neuron*. 2019 Mar 6;101(5):820–38.
17. Babapour Mofrad R, Tijms BM, Scheltens P, Barkhof F, van der Flier WM, Sikkes SAM, et al. Sex differences in CSF biomarkers vary by Alzheimer disease stage and APOE $\epsilon 4$ genotype. *Neurology*. 2020 Oct;95(17):e2378–88.
18. Zhao N, Liu C-CC, Qiao W, Bu G. Apolipoprotein E, Receptors, and Modulation of Alzheimer’s Disease. *Biol Psychiatry*. 2018 Feb 15;83(4):347–57.
19. Verghese PB, Castellano JM, Holtzman DM. Apolipoprotein E in Alzheimer’s disease and other neurological disorders. *Lancet Neurol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2022 Mar 7];10(3):241–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21349439>
20. Ovsepian S V, O’Leary VB, Zaborszky L, Ntziachristos V, Dolly JO. Synaptic vesicle cycle and amyloid β : Biting the hand that feeds. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr;14(4):502–13.
21. Dulewicz M, Kulczyńska-Przybik A, Mroczo B. Neurogranin and VILIP-1 as Molecular Indicators of Neurodegeneration in Alzheimer’s Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* . 2020;21(21):1–19.

22. Serý O, Povová J, Míšek I, Pešák L, Janout V. Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: a review. *Folia Neuropathol.* 2013;51(1):1–9.
23. Verghese PB, Castellano JM, Holtzman DM. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. Vol. 10, *The Lancet Neurology*. 2011. p. 241–52.
24. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009 Jul;6(7).
25. Bertens D, Tijms BM, Scheltens P, Teunissen CE, Visser PJ. Unbiased estimates of cerebrospinal fluid β -amyloid 1-42 cutoffs in a large memory clinic population. *Alzheimers Res Ther.* 2017 Feb;9(1):8.
26. Mazzeo S, Padiglioni S, Bagnoli S, Carraro M, Piaceri I, Bracco L, et al. Assessing the effectiveness of subjective cognitive decline plus criteria in predicting the progression to Alzheimer's disease: an 11-year follow-up study. *Eur J Neurol.* 2020 May;27(5):894–9.
27. Mazzeo S, Padiglioni S, Bagnoli S, Bracco L, Nacmias B, Sorbi S, et al. The dual role of cognitive reserve in subjective cognitive decline and mild cognitive impairment: a 7-year follow-up study. *J Neurol.* 2019 Feb;266(2):487–97.
28. Mandecka M, Budziszewska M, Barczak A, Pepłońska B, Chodakowska-Żebrowska M, Filipek-Gliszczyńska A, et al. Association between Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease, APOE Genotypes and Auditory Verbal Learning Task in Subjective Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2016 Jul;54(1):157–68.

29. Yoon B, Choi SH, Jeong JH, Park KW, Kim E-J, Hwang J, et al. Balance and Mobility Performance Along the Alzheimer's Disease Spectrum. *J Alzheimers Dis.* 2020;73(2):633–44.
30. Buckley RF, Mormino EC, Chhatwal J, Schultz AP, Rabin JS, Rentz DM, et al. Associations between baseline amyloid, sex, and APOE on subsequent tau accumulation in cerebrospinal fluid. *Neurobiol Aging.* 2019 Jun 1;78:178–85.
31. Caselli RJ, Chen K, Locke DEC, Lee W, Roontiva A, Bandy D, et al. Subjective cognitive decline: self and informant comparisons. *Alzheimers Dement.* 2014 Jan;10(1):93–8.
32. Sánchez-Benavides G, Salvadó G, Arenaza-Urquijo EM, Grau-Rivera O, Suárez-Calvet M, Milà-Alomà M, et al. Quantitative informant- and self-reports of subjective cognitive decline predict amyloid beta PET outcomes in cognitively unimpaired individuals independently of age and APOE ϵ 4. *Alzheimer's Dement (Amsterdam, Netherlands).* 2020;12(1):e12127.
33. Rabin LA, Wang C, Mogle JA, Lipton RB, Derby CA, Katz MJ. An approach to classifying subjective cognitive decline in community-dwelling elders. *Alzheimer's Dement (Amsterdam, Netherlands).* 2020;12(1):e12103.
34. Wolfsgruber S, Molinuevo JL, Wagner M, Teunissen CE, Rami L, Coll-Adrós N, et al. Prevalence of abnormal Alzheimer's disease biomarkers in patients with subjective cognitive decline: cross-sectional comparison of three European memory clinic samples. *Alzheimers Res Ther.* 2019 Jan;11(1):8.
35. Altomare D, de Wilde A, Ossenkoppele R, Pelkmans W, Bouwman F, Groot C, et al. Applying the ATN scheme in a memory clinic population: The ABIDE project.

- Neurology. 2019 Oct;93(17):e1635–46.
36. van Harten AC, Jongbloed W, Teunissen CE, Scheltens P, Veerhuis R, van der Flier WM. CSF ApoE predicts clinical progression in nondemented APOE ϵ 4 carriers. *Neurobiol Aging*. 2017 Sep;57:186–94.
 37. Rhodius-Meester HFM, Benedictus MR, Wattjes MP, Barkhof F, Scheltens P, Muller M, et al. MRI Visual Ratings of Brain Atrophy and White Matter Hyperintensities across the Spectrum of Cognitive Decline Are Differently Affected by Age and Diagnosis. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:117.
 38. Ebenau JL, van der Lee SJ, Hulsman M, Tesi N, Jansen IE, Verberk IMW, et al. Risk of dementia in APOE ϵ 4 carriers is mitigated by a polygenic risk score. *Alzheimer's Dement (Amsterdam, Netherlands)*. 2021;13(1):e12229.
 39. Li S, Daamen M, Scheef L, Gaertner FC, Buchert R, Buchmann M, et al. Abnormal Regional and Global Connectivity Measures in Subjective Cognitive Decline Depending on Cerebral Amyloid Status. *J Alzheimers Dis*. 2021;79(2):493–509.
 40. Toledo JB, Da X, Weiner MW, Wolk DA, Xie SX, Arnold SE, et al. CSF Apo-E levels associate with cognitive decline and MRI changes. *Acta Neuropathol*. 2014 May;127(5):621–32.
 41. de Wilde A, Reimand J, Teunissen CE, Zwan M, Windhorst AD, Boellaard R, et al. Discordant amyloid- β PET and CSF biomarkers and its clinical consequences. *Alzheimers Res Ther*. 2019 Sep;11(1):78.
 42. Archer DB, Moore EE, Pamidimukkala U, Shashikumar N, Pechman KR, Blennow K, et al. The relationship between white matter microstructure and self-perceived cognitive decline. *NeuroImage Clin*. 2021 Aug;32:102794.

43. Bessi V, Mazzeo S, Padiglioni S, Piccini C, Nacmias B, Sorbi S, et al. From Subjective Cognitive Decline to Alzheimer's Disease: The Predictive Role of Neuropsychological Assessment, Personality Traits, and Cognitive Reserve. A 7-Year Follow-Up Study. *J Alzheimers Dis.* 2018;63(4):1523–35.
44. Fladby T, Pålhaugen L, Selnes P, Waterloo K, Bråthen G, Hessen E, et al. Detecting At-Risk Alzheimer's Disease Cases. *J Alzheimers Dis.* 2017;60(1):97–105.
45. Zhang J, Zhou W, Cassidy RM, Su H, Su Y, Zhang X. Risk factors for amyloid positivity in older people reporting significant memory concern. *Compr Psychiatry.* 2018 Jan;80:126–31.
46. Mollica MA, Navarra J, Fernández-Prieto I, Olives J, Tort A, Valech N, et al. Subtle visuomotor difficulties in preclinical Alzheimer's disease. *J Neuropsychol.* 2017 Mar;11(1):56–73.
47. Gifford KA, Bell SP, Liu D, Neal JE, Turchan M, Shah AS, et al. Frailty Is Related to Subjective Cognitive Decline in Older Women without Dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2019 Sep;67(9):1803–11.
48. Müller-Gerards D, Weimar C, Abramowski J, Tebrügge S, Jokisch M, Dragano N, et al. Subjective cognitive decline, APOE ϵ 4, and incident mild cognitive impairment in men and women. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit [Internet].* 2019 Dec 6;11:221–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30891488>
49. Ayton S, Janelidze S, Roberts B, Palmqvist S, Kalinowski P, Diouf I, et al. Acute phase markers in CSF reveal inflammatory changes in Alzheimer's disease that intersect with pathology, APOE ϵ 4, sex and age. *Prog Neurobiol.* 2021 Mar;198:101904.

50. Lund-Katz S, Phillips MC. High density lipoprotein structure-function and role in reverse cholesterol transport. *Subcell Biochem.* 2010;51:183–227.
51. Sarlak Z, Moazzami M, Attarzadeh Hosseini M, Gharakhanlou R, Reza S, Hosseini A, et al. The effects of aerobic training before and after the induction of Alzheimer's disease on ABCA1 and APOE mRNA expression and the level of soluble A β 1-42 in the hippocampus of male Wistar rats. *Iran J Basic Med Sci.* 2019 Apr;22(4):399–406.
52. Krimbou L, Denis M, Haidar B, Carrier M, Marcil M, Genest JJ. Molecular interactions between apoE and ABCA1: impact on apoE lipidation. *J Lipid Res.* 2004 May;45(5):839–48.
53. Buccitelli C, Selbach M. mRNAs, proteins and the emerging principles of gene expression control. *Nat Rev Genet.* 2020 Oct;21(10):630–44.
54. Muñoz SS, Garner B, Ooi L. Understanding the Role of ApoE Fragments in Alzheimer's Disease. *Neurochem Res.* 2019 Jun;44(6):1297–305.
55. Alavi Naini SM, Soussi-Yanicostas N. Tau Hyperphosphorylation and Oxidative Stress, a Critical Vicious Circle in Neurodegenerative Tauopathies? *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:151979.
56. Guo T, Noble W, Hanger DP. Roles of tau protein in health and disease. *Acta Neuropathol.* 2017 May;133(5):665–704.
57. Avila J, Lucas JJ, Perez M, Hernandez F. Role of tau protein in both physiological and pathological conditions. *Physiol Rev.* 2004 Apr;84(2):361–84.
58. Ma R-H, Zhang Y, Hong X-Y, Zhang J-F, Wang J-Z, Liu G-P. Role of microtubule-associated protein tau phosphorylation in Alzheimer's disease. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci = Hua zhong ke ji da xue xue bao Yi xue Ying wen ban = Huazhong*

- keji daxue xuebao Yixue Yingdewen ban. 2017 Jun;37(3):307–12.
59. Johnson GVW. Tau phosphorylation and proteolysis: insights and perspectives. *J Alzheimers Dis.* 2006;9(3 Suppl):243–50.
 60. Zhou M, Huang T, Collins N, Zhang J, Shen H, Dai X, et al. APOE4 Induces Site-Specific Tau Phosphorylation Through Calpain-CDK5 Signaling Pathway in EFAD-Tg Mice. *Curr Alzheimer Res.* 2016;13(9):1048–55.
 61. Shi Y, Yamada K, Liddel SA, Smith ST, Zhao L, Luo W, et al. ApoE4 markedly exacerbates tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of tauopathy. *Nature* [Internet]. 2017 Sep 28 [cited 2022 Apr 4];549(7673):523–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28959956/>
 62. Sun Y, Wang X, Wang Y, Dong H, Lu J, Scheininger T, et al. Anxiety correlates with cortical surface area in subjective cognitive decline: APOE ϵ 4 carriers versus APOE ϵ 4 non-carriers. *Alzheimer's Res Ther.* 2019 Jun 3;11(1):50.
 63. Kirsebom B-E, Nordengen K, Selnes P, Waterloo K, Torsetnes SB, Gísladóttir B, et al. Cerebrospinal fluid neurogranin/ β -site APP-cleaving enzyme 1 predicts cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement (New York, N Y).* 2018;4:617–27.
 64. Portelius E, Zetterberg H, Skillbäck T, Törnqvist U, Andreasson U, Trojanowski JQ, et al. Cerebrospinal fluid neurogranin: relation to cognition and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Brain.* 2015 Nov;138(Pt 11):3373–85.

APÊNDICE: MATERIAL ENVIADO COMO APÊNDICE PARA A REVISTA

Tabela 1-Artigos selecionados conforme os descritores

Autores/Pais de origem	Titulo
1- Toledo J et al EUA	CSF Apo-E levels associate with cognitive decline and MRI changes DOI: 10.1007/s00401-013-1236-0
2- Caselli RJ et al EUA	Subjective cognitive decline: self and informant comparisons DOI: 10.1016/j.jalz.2013.01.003
3-Sánchez-Benavides G et al Espanha	Quantitative informant- and self-reports of subjective cognitive decline predict amyloid beta PET outcomes in cognitively unimpaired individuals

	independently of age and <i>APOE</i> $\epsilon 4$ DOI: 10.1002/dad2.12127
4-Rabin LA et al EUA	An approach to classifying subjective cognitive decline in community-dwelling elders DOI: 10.1002/dad2.12103
5-Bessi V et al Itália	From Subjective Cognitive Decline to Alzheimer's Disease: The Predictive Role of Neuropsychological Assessment, Personality Traits, and Cognitive Reserve. A 7-Year Follow-Up Study DOI: 10.3233/JAD-171180
6-de Rojas I et al Espanha	Correlations between plasma and PET beta-amyloid levels in individuals with subjective cognitive decline: the Fundació ACE Healthy Brain Initiative (FACEHBI) DOI: 10.1186/s13195-018-0444-1
7-De Wilde A et al Holanda	Discordant amyloid- β PET and CSF biomarkers and its clinical consequences DOI: 10.1186/s13195-019-0532-x
8-Fladby T et al Noruega	Detecting At-Risk Alzheimer's Disease Cases DOI: 10.3233/JAD-170231
9-Buckley RF et al Australia	Associations between baseline amyloid, sex, and <i>APOE</i> on subsequent tau accumulation in cerebrospinal fluid DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.02.019
10-Wolfsgruber, S et al Espanha	Prevalence of abnormal Alzheimer's disease biomarkers in patients with subjective cognitive decline: cross-sectional comparison of three European memory clinic samples DOI: 10.1186/s13195-018-0463-y
11-Jessen, F et al Alemanha	Design and first baseline data of the DZNE multicenter observational study on predementia Alzheimer's disease (DELCODE) DOI: 10.1186/s13195-017-0314-2
12-Rhodijs-Meester HFM et al Holanda	MRI Visual Ratings of Brain Atrophy and White Matter Hyperintensities across the Spectrum of Cognitive Decline Are Differently Affected by Age and Diagnosis DOI: 10.3389/fnagi.2017.00117
13-Düzel E et al Alemanha	CSF total tau levels are associated with hippocampal novelty irrespective of hippocampal volume DOI: 10.1016/j.dadm.2018.10.003
14-Bertens, D et al Holanda	Unbiased estimates of cerebrospinal fluid β -amyloid 1-42 cutoffs in a large memory clinic population DOI: 10.1186/s13195-016-0233-7
15-Reijs BLR et al Holanda	Association Between Later Life Lifestyle Factors and Alzheimer's Disease Biomarkers in Non-Demented Individuals: A Longitudinal Descriptive Cohort Study DOI: 10.3233/JAD-170039
16-Archer DB et al EUA	The relationship between white matter microstructure and self-perceived cognitive decline DOI: 10.1016/j.nicl.2021.102794
17-Ebenau JL et al Holanda	Risk of dementia in <i>APOE</i> $\epsilon 4$ carriers is mitigated by a polygenic risk score DOI: 10.1002/dad2.12229
18-Li S et al Alemanha	Abnormal Regional and Global Connectivity Measures in Subjective Cognitive Decline Depending on Cerebral Amyloid Status DOI: 10.3233/JAD-200472
19- Mazzeo S et al Itália	The dual role of cognitive reserve in subjective cognitive decline and mild cognitive impairment: a 7-year follow-up study DOI: 10.1007/s00415-018-9164-5
20-Mandacka M et al Polónia	Association between Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease, <i>APOE</i> Genotypes and Auditory Verbal Learning Task in Subjective Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease DOI: 10.3233/JAD-160176
21- Yoon B et al Coréia do Sul	Balance and Mobility Performance Along the Alzheimer's Disease Spectrum DOI: 10.3233/JAD-190601
22- Gifford KA EUA	Frailty Is Related to Subjective Cognitive Decline in Older Women without Dementia DOI: 10.1111/jgs.15972
23-Abdelnour C et al Espanha	Impact of Recruitment Methods in Subjective Cognitive Decline DOI: 10.3233/JAD-160915

24- Li Y et al China	Relationship between Urinary Alzheimer-Associated Neuronal Thread Protein and Apolipoprotein Epsilon 4 Allele in the Cognitively Normal Population DOI: 10.1155/2020/9742138
24- Altomare D et al Holanda	Applying the ATN scheme in a memory clinic population: The ABIDE project DOI: 10.1212/WNL.00000000000008361
25- Ayton S et al Australia	Acute phase markers in CSF reveal inflammatory changes in Alzheimer's disease that intersect with pathology, APOE ϵ 4, sex and age DOI: 10.1016/j.pneurobio.2020.101904
26- Mollica MA et al Espanha	Subtle visuomotor difficulties in preclinical Alzheimer's disease DOI: 10.1111/jnp.12079
27- Zhang J et al China	Risk factors for amyloid positivity in older people reporting significant memory concern 10.1016/j.comppsy.2017.09.015

Tabela 2- Características dos principais resultados

Autores/País	Tipo de Amostras	Estudo	(N) amostral-Grupo de estudo	Avaliação Clínica e Cognitiva/Genética	Principais achados
1- Toledo J et al EUA	LCR e Plasma	Relação entre LCR e os níveis da proteína APOE no plasma	CN (n = 92) CCL (n = 149) DA (n = 69)	Medições de APOE no LCR e plasma; ELISA e RM	Altos níveis de APOE no LCR podem representar uma resposta protetora à lesão neuronal e que níveis reduzidos de APOE no LCR está associado a um pior resultado.
2-Müller-Gerards D et al Alemanha	DNA	Investigar os efeitos conjuntos do DCS e do genótipo APOE ϵ 4 no CCL	Total (n=4.814) APOE ϵ 4+ DCS (-) =(n = 117) DCS (+) =(n = 34) APOE ϵ 4- DCS (-) (n = 361) DCS (+) (n = 93)	A avaliação de desempenho cognitivo; genotipagem	APOE ϵ 4 e DCS pode apresentar um efeito de interação positiva para o risco de CCI após 5 anos apenas em mulheres, já em relação aos homens, pode ser observado no máximo uma tendência para um efeito de interação de forma negativo.
3- Caselli RJ et al EUA	DNA	Investigar e comparar as respostas entre os indivíduos e seus informantes	Total=2.482 indivíduos	HM, exame neurológico e de triagem; Entrevista Psiquiátrica Estruturada e PCR	Os sujeitos com auto percepção do declínio e os que foram levados por informantes tiveram pontuações mais altas de sofrimento psicológico e pontuações ligeiramente mais baixas do que os sujeitos sem declínio. Do n total, 85% eram portadores do alelo ϵ 4 da APOE, destes os que apresentavam autopercepção converteram para CCL mais cedo do que os informantes.
4-Sánchez-Benavides G et al Espanha	LCR e DNA	Avaliação dos valores do declínio cognitivo	Total=261 participantes; A β - =(n=228) A β +=(N=33)	Entrevistas clínicas, questionários, testes cognitivos, biomarcadores de LCR, genotipagem e neuroimagem.	A autopercepção de declínio na memória aumenta a probabilidade de ter uma tomografia β -amiloide PET positiva e que a percepção do informante de declínio executivo é ainda mais útil para prever o status de β -amiloide.
5-Rabin LA et al EUA		Classificar a DCS em estudos baseados na comunidade.	Total (n = 1115) não aCCL (%) (n = 917) aCCL (%) (n = 198)	Exames neurológicos/neuropsicológicos, dados demográficos, histórico médico, atividades da vida diária e funcionamento	Não houve diferença entre os grupos. Em relação ao efeito da cognição subjetiva no comprometimento cognitivo amnésico mostrou que o status positivo do alelo ϵ 4 da APOE apresentou risco aumentado.

				cognitivo autopercebido	
6-Sun Y et al CHINA	Sangue	Investigar as características da morfologia do cérebro no DCS e se ela é influenciada pela APOE ε4.	Total (n=1380 DCS (n=65) C (n=73)	Entrevista clínica, avaliações neuropsicológicas, exame de sangue e ressonância magnética, análise de modelo linear; análise de regressão linear múltipla.	O grupo DCS apresentaram volumes corticais totais e área de superfície cortical diminuídos e os portadores DCS APOE ε4 revelaram uma redução aditiva na área de superfície cortical direita e de acordo com os escores de avaliação dos sintomas de ansiedade, este foram associados de forma negativa com a área de superfície cortical direita em grupos controles APOE ε4.
7-Bessi V et al Itália	Sangue	Analisar a precisão da avaliação neuropsicológica na previsão da conversão de declínio cognitivo subjetivo (DCS) e comprometimento cognitivo leve (CCI) para doença de Alzheimer (DA)	Total =284 pacientes	Avaliação neuropsicológica e genotipagem.	No início do estudo, pacientes com DCS-c revelou um desempenho extremamente baixo do que indivíduos DCS-s através dos testes que avaliam a memória verbal de longo prazo. Portadores do CCI-c apresentaram um baixo desempenho nos testes neuropsicológicos de memória verbal de curto e longo prazo e na avaliação ecológica da memória (RBMT).
8-de Rojas I et al Espanha	200 indivíduos com diagnóstico de declínio cognitivo subjetivo	avaliar as relações entre os níveis de beta-amiloide plasmático e PET em indivíduos com DCS	200 indivíduos com diagnóstico de DCS	PET; RM e análise plasmática, ELISA, exame FBB-PET (florbetabeno), análise de regressão linear usando FBB-PET SUVR global, teste neuropsicológico	Neste estudo os autores não encontraram uma associação entre o genótipo APOE com as medidas plasmáticas de β-amiloide, levando a conclusão que há uma independência em ambas variáveis. Eles também relatam que nenhuma medida de β-amiloide plasmático diferiu entre os grupos de portadores e não portadores de APOE ε4
9-De Wilde A et al Holanda	Sangue e LCR	Avaliar as consequências de ter biomarcadores discordantes de PET e LCR de β-amiloide	Total=768 DCS (n=194), CCI (n=127), DA (n=309) e não-DA (n=138)	história médica, história baseada em informantes, exames neurológicos, testes neuropsicológicos, testes laboratoriais básicos, genotipagem, RM e LCR e ELISA	A comparação da carga β-amiloide na tomografia por emissão de pósitrons e no LCR apresentam concordâncias e discordâncias. Os casos discordantes foram intermediários a concordantes negativos e positivos em relação a marcadores genéticos (APOE ε4) e LCR (tau) da DA. Enquanto a concordância de biomarcadores não impactou a cognição em pacientes com demência, biomarcadores discordantes não são benignos em pacientes sem demência devido ao seu maior risco de progressão clínica.
10-Fladby T et al Noruega	LCR e Sangue	Identificação de casos com risco aumentado de DA	C (n= 164); DCS ou CCL (n = 301). LCR (n= 411) APOE (n=445)	exame clínico e cognitivo e ressonância magnética; Teste neuropsicológicos, LCR, ELISA e PCR em tempo real	Os controles com parentes de primeiro grau com demência não apresentam uma fração aumentada de β-amiloide, mas abrigam uma frequência aumentada de alelos de risco do alelo ε 4 da APOE. Havia frações significativamente maiores de indivíduos com portadores do alelo ε4 da APOE, β-amiloide, e indivíduos CCL no grupo encaminhado da clínica de memória em comparação com indivíduos autorreferidos.
11-Buckley RF et al Austrália		Examinar a contribuição do declínio cognitivo subjetivo (DCS)	Total: 890 ADNI (n=297); AIBL (n = 284); (HABS) (n = 309)	PET; bateria de cognição diária; entrevista por Telefone Estruturado para Avaliação de Demência;	Os idosos clinicamente normais que apresentaram uma taxa elevada de β-amiloide eram mais velhos e apresentaram uma maior proporção do alelo ε 4 da APOE e endosso de DCS em todas as coortes.

12-Wolfsgruber, S et al Espanha	LCR Sangue	Comparar a prevalência e identificar biomarcadores anormais na DA e DCS	Amostra inteira (n = 136) DELCODE (n = 42) IDIBAPS (n = 44) ADC (n = 50)	Histórico médico, exames físicos, exames psiquiátricos e neurológicos, testes neuropsicológicos, exames laboratoriais	Os resultados das análises de regressão logística mostraram que a frequência de status do alelo $\epsilon 4$ da <i>APOE</i> . positivo não diferiu entre as três amostras. A Idade mais elevada e um status <i>APOE</i> positivo (ou seja, pelo menos um alelo $\epsilon 4$) foram associados a uma maior probabilidade de anormalidade no LCR- β -amiloide ⁴² .
13-Jessen, F et al Alemanha Reduzir diagnóstico		Desenvolvimento de uma compreensão refinada da DCS no contexto da DA	DCS (n=400 indivíduos) CCL (n=200) DA (n=100) C (n=200) n=100 parentes de primeiro grau	Testes clínicos e neuropsicológicos estendidos, RM e Análises laboratoriais e LCR, PET e coleta de biomateriais, história médica estruturada, história familiar estruturada, exame físico padronizado, Genotipagem	A frequência do alelo $\epsilon 4$ da <i>APOE</i> . foi significativamente maior nos grupos amnésico CCL, DA e relativo de primeiro grau em comparação ao grupo controle. Também foi significativamente maior no grupo DCS em comparação com o grupo controle
14-Kirsebom BE et al Noruega	LCR	Investigar se o aumento da razão Ng / BACE1 prediz o declínio cognitivo na DA	DCS (n = 18) CCL (n = 20) Controle com baixo risco de DA (n = 20, <i>APOE</i> - $\epsilon 4$ -); controles com risco aumentado de DA (n = 16, <i>APOE</i> - $\epsilon 4$ +); β-amiloide + DCS (n = 18) β-amiloide + CCI (n = 20)	ELISA; Testes neuropsicológicos RM; A normalidade foi avaliada por meio da inspeção de gráficos QQ, histogramas e o teste de normalidade de Shapiro-Wilk.	Os níveis de Ng / BACE1 foram elevados tanto no declínio cognitivo subjetivo quanto no comprometimento cognitivo leve em comparação com controles saudáveis.
15-Rhodijs-Meester HFM et al Holanda	Sangue	Avaliar as associações de idade e diagnóstico com avaliações visuais.	Total (n=2.934) DA (n=1.347) CCI (n=681) DCS (n=906)	RM, histórico médico, exame físico, neurológico e neuropsicológico, testes laboratoriais. exame cognitivo e genotipagem	Este estudo mostrou que a presença do alelo $\epsilon 4$ da <i>APOE</i> pode afetar à região do hipocampo causando danos.
16-Düzel E et al Alemanha	LCR	Investigar a associação entre os biomarcadores do LCR na DA,	cognitivamente intactos; (n=40) DCS (n= 21) CCL (n=15)	RM funcional; Análise de LCR; Testes neuropsicológicos	Os resultados indicam que a patologia da tau pode reduzir o processamento de percepção de imagens novas nas regiões do cérebro central, onde se originam independentemente de β -amiloide ⁴² e independentemente da integridade estrutural bruta local.
17-Bertens, D et al Holanda	LCR	Definir um ponto de corte para β -amilóide ¹⁻⁴² LCR, com modelagem de mistura gaussiana baseada em dados em uma população de clínica de memória.	DCS (n = 448) CCL (n = 490) DA (n = 1.031) Outras demências- (n = 493)	Exames físicos e neurológicos, eletroencefalogramas, RM e testes laboratoriais. triagem cognitiva.	Pacientes com DA e os pacientes com CCL eram mais velhos e incluíam uma porcentagem maior de portadores do alelo $\epsilon 4$ da <i>APOE</i> do que os outros grupos. Ao comparar os pontos de corte com base na idade e grupos com alelo $\epsilon 4$ da <i>APOE</i> , o ponto de corte dados foi maior em indivíduos mais velhos do que em indivíduos mais jovens e tendeu a ser maior em portadores do alelo $\epsilon 4$ da <i>APOE</i> do que em não portadores.
18-Reijs BLR et al Holanda	LCR e Sangue	Associação entre fatores de estilo de vida na velhice e biomarcadores de DA e tau no LCR	DCS (n = 111) e CCI (n = 353)	Ensaio ELISA e o volume do hipocampo com segmentação; entrevista clínica; idade, sexo, educação e diagnóstico,	Este estudo mostrou que ser portador do <i>APOE</i> $\epsilon 4$ não se difere dos demais grupos, porém, os indivíduos com CCL não se diferenciaram nas concentrações β -amiloide ⁴² no LCR e portadores <i>APOE</i> $\epsilon 4$ com DCS. Este estudo mostrou que a <i>APOE</i> não

				genotipagem	influenciou nos resultados.
19-Archer DB et al EUA	Sangue e LCR	Investigar as associações entre a microestrutura da substância branca e os escores de DCS	Cognitivamente sem alterações (CA) (n=137) CCI (n=99)	Questionário de Cognição Diário; Questionário de Funcionamento da Memória; Questionário de Mudanças Cognitivas; Escala de Dificuldades Cognitivas; Ressonância magnética; genotipagem <i>APOE</i>	De acordo com os autores os resultados sugerem que a contribuição da microestrutura da substância branca para os escores de DCS é independente da contribuição de β -amiloide.
20-Ebenau JL et al Holanda	LCR	Relações entre os determinantes genéticos da DA, biomarcadores de amiloide / tau / neurodegeneração (ATN) e risco de demência	DCS (n=469) DA (n = 25) Outros tipos de demência n = 16	Investigação médica e neurológica, avaliação neuropsicológica, análise de (LCR) e RM, PET, genotipagem e ELISA	Nestes estudos os autores chegaram a conclusão que os portadores do alelo $\epsilon 4$ da <i>APOE</i> e PRS podem desenvolver a DA e que esses portadores que apresentaram um PRS elevado também desenvolveram a DA.
21-Li S et al Alemanha		Investigar como que a patologia amiloide está relacionada com o declínio cognitivo subjetivo fMRI em situação de repouso.	dois grupos de pacientes com amiloide positivo (DCS β -amiloide +) e amiloide negativo (DCS β -amiloide-)	Testes neuropsicológicos completo; versão modificada seção da Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer - Cognitive-Plus e genotipagem da <i>APOE</i> e RM	Conectividade funcional occipital-precuneos correlacionou-se positivamente com DCS β -amiloide + e precuneos (SUVR _{FBB})
22-Mazzeo S et al Itália	Sangue	Avaliar o efeito da reserva cognitiva RC, no decorrer do desenvolvimento (SCD) para o CCI e DA.	Total de 263 DCS= (n=154) CCL=(n=109)	História Clínica, exame geral e neurológico e neuropsicológico, genotipagem,	Os pesquisadores encontraram uma interação entre a reserva cognitiva com o gene <i>APOE</i> principalmente em portadores do alelo $\epsilon 4$ e sua associação com a evolução do CCL para DA
23- Mazzeo S et al Itália	Sangue	avaliar o efeito relacionado ao envelhecimento sobre o risco de progressão do DCS em DA.	150 indivíduos com DCS que passaram por extensa investigação neuropsicológica	Desempenho de memória episódica verbal, e genotipagem, TC	A presença do alelo $\epsilon 4$ da <i>APOE</i> aumentaram o risco de conversão do DCS para a DA.
24-Mandecka M et al Polônia	Sangue e LCR	Prevalência de biomarcadores da DA no LCR em indivíduos com DCS, CCI e DA	DCS (n = 85), CCI (n = 87), e DA (n = 80)	Testes neuropsicológicos, neuroimagem como TC e RM. Análise sanguínea e genotipagem, análise do biomarcador LCR,	Os autores verificaram que teve um efeito importante na presença do alelo $\epsilon 4$ da <i>APOE</i> , em todos os grupos estudados, o grupo que apresentou o alelo $\epsilon 4+$ tiveram um nível de β -amiloide ₁₋₄₂ mais baixos e apresentaram um nível elevado da proteína t-tau e t-tau.
25- Yoon B et al Coreia dp Sul		Determinar o estágio ao longo do espectro da DA e identificar os fatores associados a um declínio na função de equilíbrio.	CN= (n=71) DCS= (n=96) CCI= (72) DA= (56)	Dados demográficos, história baseada em informantes, história médica e questionário sobre sono e nutrição, teste neuropsicológicos genotipagem e RM e	Com base em análises de subgrupos, em mulheres e portadoras do alelo $\epsilon 4$ da <i>APOE</i> , houve comprometimento significativo do equilíbrio/mobilidade no grupo DCS quando comparado com o grupo CN. As mulheres CN e portadoras do $\epsilon 4$ da <i>APOE</i> apresentaram melhor equilíbrio e mobilidade quando comparadas as mulheres portadoras

				PET e análise de LCR	do alelo $\epsilon 4$ da <i>APOE</i> ao longo do espectro da DA com deficiência cognitiva.
26- Gifford KA EUA		Relação entre a fragilidade com o declínio subjetivo em mulheres sem demências	Total=306 idosos; CN (n = 174) CCI (n = 132)	Histórico médico, exame clínico, avaliação neuropsicológica, ressonância magnética, história de doença neurológica e ecocardiografia	Em adultos mais velhos sem histórico clínico de AVC ou demência foi descoberto que a fragilidade está relacionada com o DCS e sendo maior no sexo feminino.
27- Abdelnour C et al Espanha	Sangue	Determinar a influência de dois tipos de métodos de recrutamento nas características dos indivíduos com DCS.	Foram selecionadas e comparadas as características clínicas e neuropsicológicas e a frequência do alelo $\epsilon 4$ da <i>APOE</i> de 326 indivíduos com DCS em duas coortes: Open House Initiative (OHI) versus Memory Unit (MU).	Análise de regressão logística, Testes neuropsicológicos, Escalas de falhas de memória, genotipagem.	Ambos os grupos apresentaram frequências semelhantes de heterozigotos para o alelo $\epsilon 4$ da <i>APOE</i> . sendo que a porcentagem de alelos homozigotos do alelo $\epsilon 4$ da <i>APOE</i> foi de 3,07% em todas as amostras,
28- Li Y et al China	Sangue	Relação entre os níveis urinários da proteína (AD7c-NTP) e os alelos $\epsilon 4$ da <i>APOE</i> .	DCS: n= 151 CN: n= 178	histórico médico, exames neurológicos, avaliação neuropsicológica, exame laboratoriais completo, e genotipagem <i>APOE</i>	Neste estudo os níveis do marcador urinário AD7c-NTP foram maiores em indivíduos com alelo $\epsilon 4$ da <i>APOE</i> do que em indivíduos sem o alelo $\epsilon 4$ da <i>APOE</i> . Os níveis urinários de AD7c-NTP aumentaram com o aumento do grau de <i>APOE</i> .
29- Babapour Mofrad R et al Holanda	Sangue; LCR	Diferenças sexuais nos biomarcadores do LCR.	DA (n = 1.801); Demência (n = 937); DCS (n = 427) CCL (n = 437)	Exame físico e neurológico, testes neuropsicológicos, Eletroencefalograma (EEG), RM e testes laboratoriais	<i>APOE</i> afeta de forma diferenciada entre os sexos nos biomarcadores do LCR na DA, entre os portadores do alelo $\epsilon 4$ as mulheres apresentaram altas elevações.
30- Altomare D et al Holanda	LCR	Aplicar um esquema ATN em pacientes da clínica de memória.	N total-305 33% com DCS; 19% com CCL 48% com demência	Perfis demográficos, clínicos e cognitivos, RM, história médica e com base em informantes, exame neurológico, testes neuropsicológicos, testes laboratoriais básicos, LCR (A β 1-42, p-tau e t-tau).	Pacientes com perfis de doença de Alzheimer eram mais velhos e tinham uma prevalência maior do alelo $\epsilon 4$ da <i>APOE</i> . Em comparação com o perfil de biomarcador normal os pacientes com os 2 perfis de doença de Alzheimer eram mais velhos e mostrou uma maior prevalência do alelo $\epsilon 4$ da <i>APOE</i> .
31- van Harten et al Holanda	LCR, plasma,	Associação entre a concentração de <i>APOE</i> no plasma e no LCR.	DCS (n = 207) CCL (n = 213)	Exame neuropsicológico, físico e neurológico, exames laboratoriais, eletroencefalografia (EEG) e ressonância magnética cerebral, PCR e sequenciamento de Sanger	A concentração de <i>APOE</i> no LCR foi maior em portadores do alelo $\epsilon 4$ da <i>APOE</i> com comprometimento cognitivo leve (CCL), do que naqueles com declínio cognitivo subjetivo (DCS) e foi maior em mulheres do que em homens e correlacionou-se positivamente com a idade. Os portadores do alelo $\epsilon 4$ da <i>APOE</i> tinham concentrações de <i>APOE</i> no LCR mais altas do que os não portadores de <i>APOE</i> $\epsilon 4$
32- Ayton S et al Austrália	LCR	Determinar em que estágio as mudanças inflamatórias ocorrem na DA	Controles com comprometimento cognitivo (n = 614), DCS (n = 210), CCL (n = 281), demência DA (n = 186)	PCR, Espectrometria de massa, ELISA,	Em pessoas positivas para A β 42 / t-tau, mas sem <i>APOE</i> $\epsilon 4$, o composto APR teve chances elevadas de prever o diagnóstico clínico em comparação com aqueles com $\epsilon 4$. No entanto, em indivíduos negativos para β -amiloide 42 / t-tau, a razão de chances de prever CCL foi

					maior em pessoas com <i>alelo</i> $\epsilon 4$ da <i>APOE</i> em comparação com não- $\epsilon 4$
33- Mollica MA et al Espanha	Sangue, LCR	Investigar a possível presença de dificuldades visuomotoras precoces em indivíduos no início da DA..	Idosos cognitivamente normais (CN)-N=66; pré-DA-N=19; Controle (N=470; DA (N=15)	Avaliação cognitiva e psicológica, PCR	O alelo $\epsilon 4$ APOE foi consideravelmente diferente no grupo controle em comparação com a Pré-DA e DA. O desempenho neuropsicológico do grupo CN e portadores do alelo $\epsilon 4$ não se diferenciou dos CNs não portadores do alelo $\epsilon 4$ APOE. Os RTs em portadores do alelo $\epsilon 4$ da APOE. foram maiores do que os observados em não portadores de APOE $\epsilon 4$.
34- Zhang J et al China	NC	Identificar os fatores de risco para a presença de acúmulo de amiloide no cérebro DCS	DCS (n = 18) e comprometimento CCL (n = 20)	Tomografia por emissão de Prótons (PET), avaliação clínica e neuro-cognitiva	Ser mulher foi um fator de risco significativo para positividade amiloide, assim como ser portadora do alelo $\epsilon 4$ e ter histórico de tabagismo.

Legenda:

LCR= Líquido cefalorraquidiano
 CN= Cognitivamente normais
 C= Controle
 DCS= Declínio Cognitivo Subjetivo
 CCL= Comprometimento Cognitivo Leve
 AIBL= Harvard Aging Brain Study
 DA= Doença de Alzheimer
 RM= Ressonância Magnética
 MRS= Espectroscopia de ressonância magnética de prótons
 FBB= Florbetabeno
 rs -fMRI -PET= Ressonância magnética funcional em estado de repouso
 sMRI= Ressonância magnética estrutural
 DTI= Imagem por tensor de difusão
 ECog= Medição da Cognição Cotidiana
 APOE= Apolipoproteína E
 PET= Tomografia por emissão de Potróns
 TC= Tomografia computadorizada
 ELISA= Ensaio imunoenzimático
 ADNI= Alzheimer disease Neuroimaging Initiative
 Cr= Creatinina
 DCS-s (Estável)
 DSC-c(Conversores)
 RBMT= Teste de Comportamental de Memória Rivermead
 PRS= Pontuação de risco poligênico
 RFA= Resposta de fase aguda
 MEEM= Mini exame do estado mental
 AD7c-NTP= Proteína de cadeia neural
 RTs= Tempo de respostas
 ReHo= Homogeneidade regional
 SUVR_{FBB}= Taxa de valor de absorção padrão