Submissão: 28/02/2024
Publicação: 14/08/2024
DOI:

APOLIPOPROTEINA Ɛ4 NA DOENÇA DE ALZHEIMER, SUA RELAÇÃO COM A OBESIDADE E FUTUROS TRATAMENTOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

APOLIPOPROTEIN Ɛ4 IN ALZHEIMER'S DISEASE, ITS RELATIONSHIP WITH OBESITY AND FUTURE TREATMENTS: A LITERATURE REVIEW

Susana Padoin[1]
Isabela Eduardo Pereira[2]
Gabriel Dequiviovani[3]

Resumo: O presente estudo teve o objetivo de identificar por meio de uma revisão de literatura, a apolipoproteína ε4 (APOE4) na Doença do Alzheimer (DA), apresentando sua relação com a obesidade e futuros tratamentos. Para a investigação, foram utilizados artigos de revisão publicados na base de dados PubMed, dos últimos 5 (cinco) anos (2018 a 2023). Identificou-se que na fisiopatologia da DA, a APOE4 está associada à cascata da apolipoproteína (APOE), acúmulo das proteínas beta-amiloide (Aβ) e tau, neuroinflamação crônica, perda da integridade da barreira hematoencefálica e disfunção da rede inibitória e fragmentação da APOE. Nesse sentido, 5 (cinco) abordagens terapêuticas utilizando a APOE como alvo foram desenvolvidas: 1) interação da APOE com Aβ; 2) edição genética da APOE; 3) receptores da APOE; 4) anticorpos APOE; e 5) terapia não farmacológica. Dentre estas, destaca-se o estilo de vida, no qual, ao investigar acerca da obesidade, estudos evidenciaram que a APOE4 provoca alterações metabólicas, podendo ser um fator interferente na obesidade, e que ambos em conjunto, podem apresentar riscos ou progressão à DA. Conclui-se que, novos estudos são necessários para melhor compreensão dessa relação, aprimoramento dos tratamentos e perspectivas para a DA.

Palavras-chave: APOE4. Alvo terapêutico. Estilo de vida. Demência; Fisiopatologia.

ABSTRACT: The present study aimed to identify, through a literature review, the apolipoprotein ε4 (APOE4) in Alzheimer's Disease (AD), showing its relationship with obesity and future treatments. For the investigation, review articles published in the

[1] Mestre em Educação Física pela Universidade Estadual de Londrina-UEL (2019). Graduada em Educação Física - Licenciatura (2017) e Bacharelado (2016) pela Universidade do Oeste de Santa Catarina-Chapecó (UNOESC). Atualmente é docente no Centro Universitário de Cascavel - UNIVEL.

[2] Graduada em Biomedicina Centro Universitário UNIVEL.

[3] Bacharel em Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia pela Universidade Estadual do Rio Grande do Sul (2010). Mestre em Ciências, área de concentração: Genética e Melhoramento de Plantas pela Universidade de São Paulo (ESALQ/USP, 2013). Doutorado em Genética e Melhoramento de Plantas (ESALQ/USP, 2017) com período sanduíche na Universidade da Califórnia - UCDavis. Pós-Doutorado pela Agencia Paulista de Tecnologias do Agronegócio (APTA, 2018-2019). Pós-doutorado PNPD pelo programa de Biotecnologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR, 2019-2020). Atualmente atua como docente dos cursos de Agronomia, Biomedicina, Fisioterapia, Nutrição e Odontologia do Centro Universitário UNIVEL

PubMed database from the last 5 (five) years were utilized (2018 a 2023). It was identified that in the physiopathology of AD, APOE4 is associated with the apolipoprotein (APOE) cascade, accumulation of beta-amyloid (Aβ) and tau proteins, chronic neuroinflammation, loss of blood-brain barrier integrity, and dysfunction of the inhibitory network, as well as APOE fragmentation. Through, 5 (five) therapeutic approaches using APOE as a target have been developed: 1) APOE interaction with Aβ; 2) APOE genetic editing; 3) APOE receptors; 4) APOE antibodies; and 5) non-pharmacological therapy. Among these, lifestyle stands out, wherein, when researching about obesity, studies have shown that APOE4 induces metabolic alterations, potentially serving as a contributing factor to obesity. Both, in conjunction, may pose risks or contribute to the progression of AD. Therefore, new studies are necessary for a better understanding of this relationship and the improvement of treatments for AD.

Keywords: APOE4. Therapeutic Target. Lifestyle. Dementia. Physiopathology.

1 **INTRODUÇÃO**

Descrita pela primeira vez em 1906 por Alois Alzheimer, a Doença de Alzheimer (DA) consiste em uma condição neurodegenerativa progressiva, sendo a forma mais comum de demência (60-80% de todos os casos). Ademais, é responsável pela quinta principal causa de morte no mundo e grande impacto econômico no sistema de saúde (CHANG; SILVERMAN, 2004; GUEST, 2020; OBOUDIYAT et al., 2013; ROSTAGNO, 2022; TAN; YU; TAN, 2014).

Caracterizada pela degeneração crônica dos neurônios corticais, a DA compromete a memória, cognição, humor, capacidade funcional e comportamento (GUEST, 2020; MANTZAVINOS; ALEXIOU, 2017; TAN; YU; TAN, 2014). Isso se dá pois, os emaranhados neurofibrilares estão relacionados às alterações do citoesqueleto oriundos da hiperfosforilação da proteína Tau associada aos microtúbulos nos neurônios, enquanto as placas neuríticas referem-se ao acúmulo do peptídeo beta-amilóide (Aβ) nos tecidos cerebrais (DE-PAULA et al., 2012; OBOUDIYAT et al., 2013; SORIA LOPEZ; GONZÁLEZ; LÉGER, 2019).

De acordo com Oboudiyat et al. (2013), dentre os fatores de risco da doença estão aqueles modificáveis e não modificáveis. O primeiro diz respeito aos fatores ambientais, como por exemplo, inatividade física, tabagismo, diabetes, má alimentação, hipertensão e hipercolesterolemia; enquanto nos fatores não modificáveis estão a idade e genética, fatores de maior veemência no início precoce da DA (ERATNE et al., 2018; OBOUDIYAT et al., 2013). Com relação a idade, após os 65 anos há uma prevalência de 10-30% na população, incidência esta que dobra a cada 10 anos após os 60 anos, sendo as mulheres mais acometidas devido a alterações hormonais na menopausa (ERATNE et al., 2018; HEBERT et al., 2001; OBOUDIYAT et al., 2013).

Estudos apontam (BONDI; EDMONDS; SALMON, 2017; ERATNE et al., 2018; GUEST, 2020; OBOUDIYAT et al., 2013) que mutações dos genes da proteína precursora amilóide (PPA) no cromossomo 21, proteína presenilina 1 (PS1) no cromossomo 14, proteína presenilina 2 (PS2) no cromossomo 1, trissomia do cromossomo 21 (Síndrome de Down) e apolipoproteína E (APOE) no cromossomo 19 do alelo ε4, levam a um aumento da deposição de placas de Aβ, sendo considerados fatores de risco genético associados à DA de início precoce. Destes, o principal é a APOE, glicoproteína sintetizada principalmente no fígado através do gene que se

localiza no braço longo do cromossomo 19 (19q13.2) e está envolvida no transporte de colesterol de lipoproteína de baixa densidade, reparo celular e deposição de Aβ (RODA; MONTOLIU-GAYA; VILLEGAS, 2019; TAN; YU; TAN, 2014; XU et al., 2006).

Consiste em 4 (quatro) exons e 3 (três) introns, composto por 6740 nucleotídeos, no qual após o processo de *splicing,* apenas 1156 pares de bases são conferidos em RNA mensageiro, transcrito e traduzido (OJOPI; BERTONCINI; DIAS NETO, 2004). O polimorfismo da APOE ocorre em 2 (dois) nucleotídeos únicos, sendo o RS 429358 e RS 7412, que gera 3 (três) isoformas da proteína (ε2, ε3 e ε4) com 299 aminoácidos (OJOPI; BERTONCINI; DIAS NETO, 2004; RODA; MONTOLIU-GAYA; VILLEGAS, 2019; XU et al., 2006).

A variante ε3 é a mais comum (77,9%), seguido do alelo ε4 (13,7%) e ε2 (8,4%) (MAHONEY-SANCHEZ et al., 2016). No entanto, De-Paula et al. (2012) apontam que pessoas portadoras da isoforma apolipoproteína ε4 (APOE4) apresentam uma deposição precoce de Aβ, constituindo um importante fator de risco para o desenvolvimento da DA. Adicionalmente, está presente em 50 a 60% dos pacientes com DA, independentemente de apresentar ou não histórico familiar de demência (BONDI; EDMONDS; SALMON, 2017) e heterozigotos possuem um risco 3 (três) vezes maior de DA e homozigotos de 8 (oito) a 12 (doze) (OBOUDIYAT et al., 2013).

Pesquisas apontam que a apolipoproteína também provoca alterações metabólicas, hipertrofiando o tecido adiposo periférico e alterando a tolerância à glicose e insulina, podendo assim, levar à obesidade, déficits cognitivos, riscos e progressão da DA (ARNOLD et al., 2014; HENEKA et al., 2015; JONES; REBECK, 2018; KOTHARI et al., 2017), mostrando a importância de estudar essa interação.

Nesse sentido, o objetivo do presente estudo é revisar na literatura sobre a APOE4 na DA, apresentando sua relação com a obesidade e futuros tratamentos.

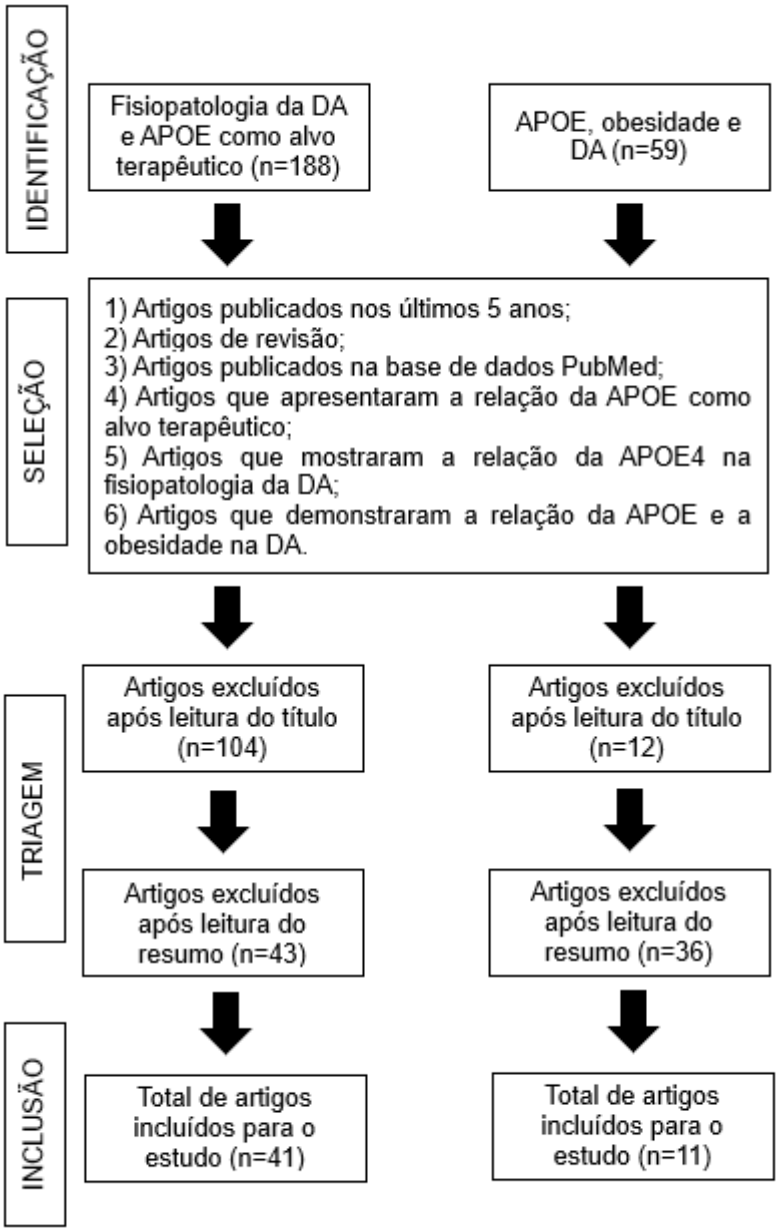
2 METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como de revisão de literatura narrativa, que pode ser definida como uma revisão tradicional ou exploratória, não havendo critérios explícitos e tem a seleção de seus artigos realizada de forma arbitrária, ou seja, não seguindo uma sistemática onde o autor pode incluir documento conforme lhe convém e não há necessidade no esgotamento das fontes de pesquisa (CORDEIRO et al., 2007).

A seleção dos artigos obteve critérios de busca, possibilitando encontrar os melhores periódicos disponíveis na literatura inglesa, de tal modo que, foi utilizado o banco de dados eletrônico PubMed (www.pubmed.com), considerando o período de 2018 a 2023. Para a fisiopatologia da DA e sua relação com a APOE, bem como a APOE como alvo terapêutico, os descritores Alzheimer’s disease e APOE4 foram empregados. Os termos foram combinados da seguinte forma: [Alzheimer's disease + APOE4] utilizando-se o operador “AND” para combinar os descritores. Por outro lado, para identificar a relação da obesidade com a mutação do gene APOE e o Alzheimer, os descritores utilizados foram APOE, obesity e Alzheimer, combinados da seguinte forma: [APOE + obesity + Alzheimer], utilizando os operadores ‘‘AND’’ ou ‘‘OR’’.

Para que os artigos fossem selecionados, deveriam ser publicados nos últimos 5 anos, com caráter de revisão, na base de dados *PubMed*, apresentar a relação da APOE com alvo terapêutico, relação da APOE4 na fisiopatologia da DA e a relação da APOE e a obesidade na DA (figura 1). Inicialmente, a análise se dava pelo título de cada artigo, e em caso de inclusão, ocorria a leitura do resumo, por outro lado, aqueles que não se enquadraram nos critérios, foram excluídos.

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos.



Fonte: Os autores (2023).

Legenda: APOE: Apolipoproteína E; DA: Doença de Alzheimer; APOE4: Apolipoproteína E4.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Fisiopatologia da Doença de Alzheimer e sua relação com a APOE

Foram encontrados inicialmente 188 estudos de revisão, no entanto, após a leitura do título e do resumo, 41 artigos foram selecionados.

No sistema nervoso central (SNC), a APOE é produzida principalmente pelos astrócitos e microglias (JEONG et al., 2019) e tem como funções o transporte e metabolismo do colesterol e lipídios, facilitar o transporte dos lipídios entre os diferentes tipos de células, realizar a manutenção e reparação neuronal, bem como auxiliar na formação de sinapses maduras (ANGELOPOULOU et al., 2021; FERNÁNDEZ-CALLE et al., 2022; KOUTSODENDRIS et al., 2022; UDDIN et al., 2019). Dentre os seus alelos, o APOE4 é mais instável e compacto, bem como apresenta diferentes organizações no domínio C-terminal, acarretando uma menor afinidade na ligação lipídica, o que afeta a sua função normal (ANGELOPOULOU et al., 2021).

Devido a estas características, a APOE4 está associada a um maior risco em desenvolver a DA em 14% (LIU et al., 2013) e em homozigotos, reduz de 84 para 68 anos o início da DA (KOUTSODENDRIS et al., 2022). Desde que foi relatado pela primeira vez a forte associação entre a APOE4 e a DA (CORDER et al., 1993; STRITTMATTER et al., 1993), já se passaram trinta anos e inúmeros estudos têm buscado determinar suas principais causas.

Recentemente discute-se sobre a hipótese da cascata APOE, dividida em três fases, sendo elas, bioquímica, celular e fenotípica. Na primeira, incluem a lipificação, níveis de proteína, oligomerização e ligação ao receptor e estrutura da APOE, no qual o genótipo APOE, modificações pós-tradução e a epigenética podem afetar essa fase. Estas alterações se propagam para efeitos funcionais na homeostase celular, incluindo o estresse celular, desregulação lipídica e do tráfego intracelular. Esses efeitos levam a terceira fase, a fenotípica, destacada pela disfunção vascular, neuropatias e neuroinflamação, ocasionando a perda sináptica, neurodegeneração e declínio cognitivo relacionado à idade ou DA. Para tanto, nas fases celular e fenotípica, o estilo de vida, sexo e envelhecimento são fatores que impactam diretamente, junto com a dieta e padrão do sono (MARTENS et al., 2022).

Já está bem estabelecido na literatura que a APOE4 afeta significativamente duas proteínas, a Aβ promovendo a produção e fibrilização de Aβ, além de prejudicar a sua degradação, levando o acúmulo e formação das placas amiloides; e a tau, aumentando a sua fosforilação e fibrilação para formar emaranhados neurofibrilares intraneuronais (NFTs) (KOUTSODENDRIS et al., 2022; PARHIZKAR; HOLTZMAN, 2022). Em pessoas com DA, a Aβ se acumula inicialmente no neocórtex e posteriormente no lobo temporal, local que contém o hipocampo e córtex entorrinal, estruturas importantes para a função cognitiva (RASLAU et al., 2015). Já a proteína tau que está localizada no axônio, a APOE4 faz com que seja mal localizada nos dendritos e corpo celular, acelerando a disseminação de neurônios doentes (KOUTSODENDRIS et al., 2022).

Na revisão sistemática de Emrani et al. (2020), ao comparar pacientes APOE4 positivo (APOE4+) e negativo (APOE4-) na DA, revelaram um maior acúmulo de proteína tau e atrofia cerebral no lobo temporal medial em pacientes APOE4+, levando ao comprometimento da memória. Em contrapartida, os lobos frontal e parietal eram mais afetados em pacientes APOE4-, com comprometimento da linguagem e habilidades visuoespaciais, sugerindo uma divergência na manifestação da DA e o genótipo APOE.

A terceira marca registrada da APOE4 é a neuroinflamação crônica. Isso se dá pelas alterações nas microglias e astrócitos, células que propiciam a defesa imunológica do cérebro, que quando comprometidas, tornam-se disfuncionais na regulação das vias imunorreguladoras e metabólicas (FERNÁNDEZ-CALLE et al., 2022; KLOSKE; WILCOCK, 2020; PARHIZKAR; HOLTZMAN, 2022). Koutsodendris

et al. (2022) acrescentam que essa resposta neuroinflamatória crônica prejudica na capacidade dos astrócitos manterem as sinapses, aumentando a fagocitose da microglia e reduzindo a remoção de proteínas tóxicas, entre elas os agregados tau e Aβ.

Recentemente Zhou et al. (2023) evidenciaram que a APOE4 causa a perda da integridade da barreira hematoencefálica, devido às contrações das células endoteliais provocadas pela superexpressão da APOE4, reduzindo a rigidez das redes de junções estreitas, o que acelera o desenvolvimento da DA. Ao estudar pacientes com comprometimento cognitivo leve, foi descoberto que portadores do gene APOE4 apresentavam maior permeabilidade da barreira hematoencefálica (MOON et al., 2021) e que independem das alterações nas proteínas tau e Aβ (MONTAGNE et al., 2020).

Outros efeitos prejudiciais da APOE4 no cérebro são a disfunção da rede inibitória e fragmentação da APOE. Embora esta ocorra naturalmente, portadores de APOE4 têm mais fragmentos, pois a proteína é menos estável, e consequentemente, mais suscetível. Com isso, os fragmentos podem induzir a formação de NFTs, placas amiloides, estresse oxidativo e inflamação (AMPONSAH et al., 2020; PRADO; CARDOSO, 2013). Já a disfunção da rede inibitória ocorre pela vulnerabilidade dos interneurônios GABAérgicos à APOE4, podendo causar a morte do mesmo, o que gera uma hiperexcitabilidade da rede e o hipocampo e córtex são comprometidos, resultando em déficit de aprendizagem e memória (KOUTSODENDRIS et al., 2022; NAJM; JONES; HUANG, 2019).

3.2 APOE como alvo terapêutico

Com base nos efeitos prejudiciais provocados pela APOE4, diferentes abordagens terapêuticas podem ser desenvolvidas, embora a cura pareça algo distante. Alguns medicamentos são utilizados para a DA, como a administração oral de bexaroteno, um medicamento indicado para o tratamento do linfoma cutâneo de células T como regulador dos níveis de APOE no cérebro. Embora tenha pouca penetração no SNC, eleva os níveis de APOE no líquido cefalorraquidiano (LCR), mas sem efeito na homeostase da Aβ, podendo não ser pertinente para a prevenção da DA (GHOSAL et al., 2016; MAMUN et al., 2020).

No que concerne às pesquisas voltadas à terapia, são divididas em cinco categorias: 1) interação da APOE com Aβ; 2) edição genética da APOE; 3) receptores da APOE; 4) anticorpos APOE; e 5) terapia não farmacológica. A primeira visa o bloqueio dessa interação entre APOE e Aβ, através do peptídeo Aβ12-28P, um imitador da Aβ, reduzindo o acúmulo de Aβ intraneuronal e inibindo a degeneração sináptica (KOUTSODENDRIS et al., 2022; KUSZCZYK et al., 2013). Já a edição gênica teria como base a modificação de APOE4 para ε3 ou ε2, haja visto que possuem um risco neutro para a DA e retardam o processo patológico, respectivamente (KOUTSODENDRIS et al., 2022; SUN; WANG; HUANG, 2023). Nesse sentido, o uso da tecnologia *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* (CRISPR), e sua proteína associada-9 (do inglês, *associated protein-9*, Cas9), já mostrou ser bem-sucedida em pessoas saudáveis, sendo uma alternativa promissora (SCHMID et al., 2019).

A terceira categoria está voltada aos receptores da APOE, no qual a mesma reduz a expressão de LRP8 (receptor envolvido na prevenção da perda de neurônios corticospinal oriundos do envelhecimento) e LRP1 (receptor que está envolvido na propagação da proteína tau), sendo necessário assim, regular a expressão dos

receptores da APOE para restaurar a plasticidade sináptica, homeostase lipídica e elevar a depuração de Aβ (RAUCH et al., 2020; SUN; WANG; HUANG, 2023; ZHANG; XIA; GUI, 2023).

Outra estratégia estudada são os anticorpos APOE, especificamente o APOE anti-humano (HJ6.3) e anti-APOE humana (HAE-4). Este reconhece a APOE3 e APOE4, liga-se nas formas não lipídicas da APOE e suprime as placas Aβ e a propagação da tau, enquanto o HJ6.3 bloqueia a interação entre a APOE e Aβ (SUN; WANG; HUANG, 2023). Em outro estudo, o tratamento com HJ6.3 durante 21 semanas em camundongos teve efeito terapêutico, ao identificarem que o anticorpo se ligou às placas Aβ, encolhendo algumas e eliminando outras por meio da fagocitose mediada pela microglia (LIAO et al., 2014).

Dentre as possibilidades de terapia não farmacológica, destaca-se a dieta pobre em carboidrato e baixo índice glicêmico para prevenção da glicação da APOE (SUN; WANG; HUANG, 2023). A dieta cetogênica juntamente com a prática de exercício físico durante 10 semanas também pode ser uma estratégia a ser adotada, uma vez que o metabolismo seria dependente de cetonas ao invés de glicose, reduzindo os valores de triglicerídeos, VLDL, hemoglobina glicada (HgA1c) e homeostase da resistência à insulina (HOMA-IR) e aumentando a cognição em pacientes APOE4+ com DA leve (MORRILL; GIBAS, 2019). Quando se fala em melhora da cognição, o uso da suplementação de ômega-3 (ω-3) durante 10 anos, protegeu a cognição, reduziu o risco de DA e carga amiloide entre os portadores de APOE4 (LI et al., 2022), diferente do estudo de Quinn et al. (2010) com 295 sujeitos, no período de 18 meses, que não houve retardamento do declínio funcional e cognitivo.

Outras estratégias terapêuticas como a degradação e reversão da hipolipidação da APOE4 ainda não apresentaram sucesso nas pesquisas clínicas, sendo necessário mais estudos tanto para identificar a protease envolvida no processo de degradação da APOE4 e posteriormente desenvolver inibidores para bloquear a produção dos fragmentos neurotóxicos da APOE4 e neutralizar seus efeitos (KOUTSODENDRIS et al., 2022; SAFIEH; KORCZYN; MICHAELSON, 2019), quanto no aumento da atividade da proteína A1 do cassete de ligação ao ATP (ABCA1) para mobilização do colesterol e redução da agregação da APOE (LANFRANCO; NG; REBECK, 2020; LEWANDOWSKI; LAHAM; THATCHER, 2022; SAFIEH; KORCZYN; MICHAELSON, 2019).

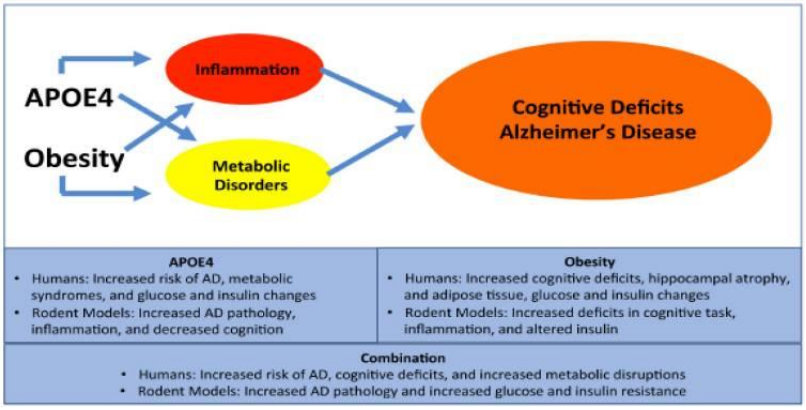
3.3 Relação da obesidade com a mutação do gene APOE e o Alzheimer

Foram encontrados 59 artigos de revisão, sendo 12 excluídos após a leitura do título e 36 no resumo, restando 11 artigos ao final. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a obesidade como uma condição crônica, que tem como característica o acúmulo excessivo de gordura corporal, condicionada principalmente pela má alimentação e falta de atividade física (WHO, 2000). Estudos demonstraram que a obesidade resulta em múltiplas alterações metabólicas, sendo que com o aumento do colesterol, da glicose e da insulina no sangue, ocasiona outras doenças, como problemas cardiovasculares e diabetes, cada uma associada independentemente ao déficit cognitivo (MATHIEU et al., 2009; NETH; CRAFT, 2017; XU et al., 2003).

As mutações da APOE4 juntamente com a obesidade têm sido associadas ao risco de desenvolvimento da DA. Isso se deve ao fato de ambas estarem ligadas a alterações metabólicas periféricas, que levam à hipertrofia do tecido adiposo periférico, liberando múltiplas citocinas inflamatórias e provocando alterações na

tolerância à glicose e insulina, conforme figura 2 (ARNOLD et al., 2014; HENEKA et al., 2015; JONES; REBECK, 2018; KOTHARI et al., 2017).

Figura 2 – Contribuição da APOE4 e obesidade para a Doença de Alzheimer.



Fonte: JONES; REBECK (2018)

A literatura aponta que portadores de APOE4 apresentam níveis mais elevados de colesterol plasmático, triglicerídeos circulantes, além de glicose e insulina em jejum (ARBONES-MAINAR et al., 2008; ELOSUA et al., 2003). O aumento dos ácidos graxos causado pela obesidade, contribui para a resistência à insulina e a hiperglicemia crônica, essas induzem estresse oxidativo e respostas inflamatórias, provocando morte neuronal e prejuízos nos processos cognitivos (SCHNEEBERGER; GOMIS; CLARET, 2014; TREVIÑO et al., 2015).

Uma dieta rica em gordura está associada a um aumento de 30% na infiltração de células imunológicas no cérebro e a APOE4 está relacionada ao aumento da inflamação ao redor dos pericitos, que leva à ruptura da barreira hematoencefálica (BUCKMAN et al., 2014; HALLIDAY et al., 2013; ZLOKOVIC, 2013). Além disso, a apolipoproteína também está ligada a maiores níveis de citocinas pró-inflamatórias, tanto em humanos (COLTON et al., 2004; GALE et al., 2014), quanto em camundongos (LYNCH et al., 2003; OPHIR et al., 2005; VITEK; BROWN; COLTON, 2009). Os níveis elevados de citocinas se apresentam como componente relacionado ao início e/ou progressão da patogênese da DA, estando associadas ao declínio cognitivo e na perda de volume do córtex entorrinal (AVILA-MUÑOZ; ARIAS, 2014; RAFNSSON et al., 2007; TAN et al., 2007; WYSS-CORAY; ROGERS, 2012).

Em estudo experimental com 48 sujeitos de meia idade, sedentários e obesos, portadores de APOE4 apresentaram menor atividade cerebral na ressonância magnética funcional em diversas regiões, como o giro frontal médio, giro supramarginal, giro temporal superior, giro pré e pós-central, giro angular e córtex occipital lateral, podendo conferir um risco ao declínio neurocognitivo e aparecimento precoce da DA (DRAKE et al., 2022). Em contrapartida, Osiecka et al. (2023) identificaram que africanos obesos portadores de APOE4 apresentavam uma redução na estrutura e função do hipocampo.

Zhao et al. (2023) em pesquisa recente, apontam uma correlação entre obesidade e DA a nível molecular, se dando principalmente por meio da regulação do metabolismo lipídico pela APOE. Além disso, parece que portadores de APOE ε3 são mais suscetíveis à obesidade, pois é a variante mais comum, enquanto o risco de DA para a APOE4 e APOE ε2 não é provocado pela obesidade. Com isso, sugere-se

regular a massa corporal para reduzir o risco de DA e realizar novos estudos, uma vez que, há controvérsias nos estudos atuais.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista que a DA degenera os neurônios corticais, levando ao comprometimento da capacidade funcional, comportamento, humor, memória e cognição, a variante APOE4 mostrou relação com a fisiopatologia da DA pela ação nas proteínas Aβ e tau, neuroinflamação e indução do estresse oxidativo. Adicionalmente, possui associação com a obesidade devido às alterações metabólicas periféricas que levam a alterações na tolerância à insulina e glicose. Dessa forma, algumas abordagens terapêuticas têm se mostrado promissoras, como a interação da APOE com Aβ, edição genética da APOE, receptores da APOE, anticorpos APOE e terapia não farmacológica (estilo de vida, dieta, suplementação, exercício). Portanto, se faz necessário novos estudos para melhor compreender acerca disso e melhorar a perspectiva dos indivíduos com a DA.

REFERÊNCIAS

AMPONSAH, A. E. et al. Fragmentation of brain apolipoprotein E (ApoE) and its relevance in Alzheimer's disease. **Reviews in the Neurosciences**, v. 31, n. 6, p. 589–603, 27 aug. 2020.

ANGELOPOULOU, E. et al. APOE genotype and Alzheimer's disease: the influence of lifestyle and environmental factors. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 12, n. 15, p. 2749–2764, 4 aug. 2021.

ARBONES-MAINAR, J. M. et al. Differential modulation of diet-induced obesity and adipocyte functionality by human apolipoprotein E3 and E4 in mice. **International Journal of Obesity**, v. 32, n. 10, p. 1595–1605, oct. 2008.

ARNOLD, S. E. et al. High fat diet produces brain insulin resistance, synaptodendritic abnormalities and altered behavior in mice. **Neurobiology of Disease**, v. 67, p. 79–87, july. 2014.

AVILA-MUÑOZ, E.; ARIAS, C. When astrocytes become harmful: functional and inflammatory responses that contribute to Alzheimer's disease. **Ageing Research Reviews**, v. 18, p. 29–40, nov. 2014.

BONDI, M. W.; EDMONDS, E. C.; SALMON, D. P. Alzheimer's disease: past, present, and future. **Journal of the International Neuropsychological Society: JINS**, v. 23, n. 9–10, p. 818–831, oct. 2017.

BUCKMAN, L. B. et al. Obesity induced by a high-fat diet is associated with increased immune cell entry into the central nervous system. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 35, p. 33–42, jan. 2014.

CHANG, C. Y.; SILVERMAN, D. H. S. Accuracy of early diagnosis and its impact on the management and course of Alzheimer's disease. **Expert Review of Molecular Diagnostics**, v. 4, n. 1, p. 63–69, jan. 2004.

COLTON, C. A. et al. APOE genotype-specific differences in human and mouse macrophage nitric oxide production. **Journal of Neuroimmunology**, v. 147, n. 1–2, p. 62–67, feb. 2004.

CORDEIRO, A. M. et al. Revisão sistemática: uma revisão narrativa. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 34, p. 428–431, dez. 2007.

CORDER, E. H. et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. **Science (New York, N.Y.)**, v. 261, n. 5123, p. 921–923, 13 aug. 1993.

DE-PAULA, V. J. et al. Alzheimer's disease. **Sub-cellular biochemistry**, v. 65, p. 329–352, 2012.

DRAKE, J. A. et al. Reduced brain activity during a working memory task in middle-aged apolipoprotein E ε4 carriers with overweight/obesity. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 16, p. 1001229, 2022.

ELOSUA, R. et al. Obesity modulates the association among APOE genotype, insulin, and glucose in men. **Obesity Research**, v. 11, n. 12, p. 1502–1508, dec. 2003.

EMRANI, S. et al. APOE4 is associated with cognitive and pathological heterogeneity in patients with Alzheimer's disease: a systematic review. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 12, n. 1, p. 141, 4 nov. 2020.

ERATNE, D. et al. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. **Australasian Psychiatry: Bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists**, v. 26, n. 4, p. 347–357, aug. 2018.

ESSER, K.-H.; MARX, W. H.; LISOWSKY, T. MaxXbond: first regeneration system for DNA binding silica matrices. **Nature Methods**, v. 3, n. 1, p. i–ii, jan. 2006.

FERNÁNDEZ-CALLE, R. et al. APOE in the bullseye of neurodegenerative diseases: impact of the APOE genotype in Alzheimer's disease pathology and brain diseases. **Molecular Neurodegeneration**, v. 17, n. 1, p. 62, 24 sept. 2022.

GALE, S. C. et al. APOε4 is associated with enhanced in vivo innate immune responses in human subjects. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 134, n. 1, p. 127- 134.e9, july. 2014.

GHOSAL, K. et al. A randomized controlled study to evaluate the effect of bexarotene on amyloid-β and apolipoprotein E metabolism in healthy subjects. **Alzheimer's & Dementia (New York, N. Y.)**, v. 2, n. 2, p. 110–120, june. 2016.

GUEST, P. C. (ED.). **Reviews on new drug targets in age-related disorders**. Cham: Springer International Publishing, 2020.

HALLIDAY, M. R. et al. Relationship between cyclophilin a levels and matrix metalloproteinase 9 activity in cerebrospinal fluid of cognitively normal apolipoprotein e4 carriers and blood-brain barrier breakdown. **JAMA Neurology**, v. 70, n. 9, p. 1198–1200, 1 sept. 2013.

HEBERT, L. E. et al. Is the risk of developing Alzheimer's disease greater for women than for men? **American Journal of Epidemiology**, v. 153, n. 2, p. 132–136, 15 jan. 2001.

HENEKA, M. T. et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 4, p. 388–405, apr. 2015.

JEONG, W. et al. ApoE4 induced cholesterol dysregulation and its brain cell type-specific implications in the pathogenesis of alzheimer's disease. **Molecules and Cells**, v. 42, n. 11, p. 739–746, 30 nov. 2019.

JONES, N.; REBECK, G. The synergistic effects of APOE genotype and obesity on Alzheimer's disease risk. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 1, p. 63, 24 dec. 2018.

KLOSKE, C. M.; WILCOCK, D. M. The important interface between Apolipoprotein E and neuroinflammation in alzheimer's disease. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 754, 2020.

KOTHARI, V. et al. High fat diet induces brain insulin resistance and cognitive impairment in mice. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1863, n. 2, p. 499–508, feb. 2017.

KOUTSODENDRIS, N. et al. Apolipoprotein E and alzheimer's disease: findings, hypotheses, and potential mechanisms. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 17, n. 1, p. 73–99, 24 jan. 2022.

KUSZCZYK, M. A. et al. Blocking the interaction between apolipoprotein E and Aβ reduces intraneuronal accumulation of Aβ and inhibits synaptic degeneration. **The American Journal of Pathology**, v. 182, n. 5, p. 1750–1768, may. 2013.

LANFRANCO, M. F.; NG, C. A.; REBECK, G. W. ApoE lipidation as a therapeutic target in Alzheimer's disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 17, p. 6336, 1 sept. 2020.

LEWANDOWSKI, C. T.; LAHAM, M. S.; THATCHER, G. R. J. Remembering your A, B, C's: Alzheimer's disease and ABCA1. **Acta Pharmaceutica Sinica. B**, v. 12, n. 3, p. 995–1018, mar. 2022.

LI, L. et al. A gene-environment interplay between omega-3 supplementation and APOE ε4 provides insights for Alzheimer's disease precise prevention amongst high-

genetic-risk population. **European Journal of Neurology**, v. 29, n. 2, p. 422–431, feb. 2022.

LIAO, F. et al. Anti-ApoE antibody given after plaque onset decreases Aβ accumulation and improves brain function in a mouse model of Aβ amyloidosis. **The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience**, v. 34, n. 21, p. 7281–7292, may. 2014.

LIU, C.-C. et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. **Nature Reviews. Neurology**, v. 9, n. 2, p. 106–118, feb. 2013.

LYNCH, J. R. et al. APOE genotype and an ApoE-mimetic peptide modify the systemic and central nervous system inflammatory response. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 49, p. 48529–48533, dec. 2003.

MAHONEY-SANCHEZ, L. et al. The complex role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease: an overview and update. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 60, n. 3, p. 325–335, nov. 2016.

MAMUN, A. A. et al. Molecular insight into the therapeutic promise of targeting APOE4 for Alzheimer's disease. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2020, p. 5086250, 2020.

MANTZAVINOS, V.; ALEXIOU, A. Biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis. **Current Alzheimer Research**, v. 14, n. 11, p. 1149–1154, 2017.

OBOUDIYAT, C. et al. Alzheimer's disease. **Seminars in Neurology**, v. 33, n. 4, p. 313–329, sept. 2013.

MARTENS, Y. A. et al. ApoE cascade hypothesis in the pathogenesis of Alzheimer's disease and related dementias. **Neuron**, v. 110, n. 8, p. 1304–1317, apr. 2022.

MATHIEU, P. et al. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 53, n. 4, p. 577–584, apr. 2009.

MONTAGNE, A. et al. APOE4 leads to blood-brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. **Nature**, v. 581, n. 7806, p. 71–76, may. 2020.

MOON, W.-J. et al. Hippocampal blood-brain barrier permeability is related to the APOE4 mutation status of elderly individuals without dementia. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 41, n. 6, p. 1351–1361, june. 2021.

MORRILL, S. J.; GIBAS, K. J. Ketogenic diet rescues cognition in ApoE4+ patient with mild Alzheimer's disease: A case study. **Diabetes & Metabolic Syndrome**, v. 13, n. 2, p. 1187–1191, 2019.

NAJM, R.; JONES, E. A.; HUANG, Y. Apolipoprotein E4, inhibitory network dysfunction, and Alzheimer's disease. **Molecular Neurodegeneration**, v. 14, n. 1, p. 24, 11 june. 2019.

NETH, B. J.; CRAFT, S. Insulin Resistance and Alzheimer's disease: bioenergetic linkages. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 9, p. 345, 31 oct. 2017.

OBOUDIYAT, C. et al. Alzheimer's disease. **Seminars in Neurology**, v. 33, n. 4, p. 313–329, sept. 2013.

OJOPI, E. P. B.; BERTONCINI, A. B.; DIAS NETO, E. Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 31, n. 1, p. 26–33, 2004.

OPHIR, G. et al. Apolipoprotein E4 enhances brain inflammation by modulation of the NF-κB signaling cascade. **Neurobiology of Disease**, v. 20, n. 3, p. 709–718, dec. 2005.

OSIECKA, Z. et al. Obesity reduces hippocampal structure and function in older African Americans with the APOE-ε4 Alzheimer's disease risk allele. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 15, p. 1-12, 2023.

PARHIZKAR, S.; HOLTZMAN, D. M. APOE mediated neuroinflammation and neurodegeneration in Alzheimer's disease. **Seminars in Immunology**, v. 59, p. 101594, jan. 2022.

PRADO, D.; CARDOSO, I. L. Apolipoproteína E e doença de alzheimer. **Revista de Neurociências**, v. 21, n. 1, p. 118–125, 2013.

QUINN, J. F. et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. **JAMA**, v. 304, n. 17, p. 1903–1911, 3 nov. 2010.

RAFNSSON, S. B. et al. Cognitive decline and markers of inflammation and hemostasis: the edinburgh artery study. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 55, n. 5, p. 700–707, may. 2007.

RASLAU, F. D. et al. Memory part 2: the role of the medial temporal lobe. **AJNR. American journal of neuroradiology**, v. 36, n. 5, p. 846–849, may. 2015.

RAUCH, J. N. et al. LRP1 is a master regulator of tau uptake and spread. **Nature**, v. 580, n. 7803, p. 381–385, apr. 2020.

RODA, A. R.; MONTOLIU-GAYA, L.; VILLEGAS, S. The role of apolipoprotein E isoforms in Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 68, n. 2, p. 459–471, 29 mar. 2019.

ROSTAGNO, A. A. Pathogenesis of Alzheimer's disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 1, p. 107, 21 dec. 2022.

SAFIEH, M.; KORCZYN, A. D.; MICHAELSON, D. M. ApoE4: an emerging therapeutic target for Alzheimer's disease. **BMC medicine**, v. 17, n. 1, p. 64, 20 mar. 2019.

SCHMID, B. et al. Generation of a set of isogenic, gene-edited iPSC lines homozygous for all main APOE variants and an APOE knock-out line. **Stem Cell Research**, v. 34, p. 101349, jan. 2019.

SCHNEEBERGER, M.; GOMIS, R.; CLARET, M. Hypothalamic and brainstem neuronal circuits controlling homeostatic energy balance. **The Journal of Endocrinology**, v. 220, n. 2, p. T25-46, feb. 2014.

SORIA LOPEZ, J. A.; GONZÁLEZ, H. M.; LÉGER, G. C. Alzheimer's disease. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 167, p. 231–255, 2019.

STRITTMATTER, W. J. et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 90, n. 5, p. 1977–1981, 1 mar. 1993.

SUN, Y.-Y.; WANG, Z.; HUANG, H.-C. Roles of ApoE4 on the pathogenesis in alzheimer's disease and the potential therapeutic approaches. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 43, n. 7, p. 3115–3136, oct. 2023.

TAN, C.-C.; YU, J.-T.; TAN, L. Biomarkers for preclinical Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's disease: JAD**, v. 42, n. 4, p. 1051–1069, 2014.

TAN, S. C.; YIAP, B. C. DNA, RNA, and protein extraction: the past and The present. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, v. 2009, p. 1–10, 2009.

TAN, Z. S. et al. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. **Neurology**, v. 68, n. 22, p. 1902–1908, 29 may. 2007.

TREVIÑO, S. et al. A high calorie diet causes memory loss, metabolic syndrome and oxidative stress into hippocampus and temporal cortex of rats. **Synapse (New York, N.Y.)**, v. 69, n. 9, p. 421–433, sept. 2015.

UDDIN, M. S. et al. APOE and alzheimer's disease: evidence mounts that targeting APOE4 may combat alzheimer's pathogenesis. **Molecular Neurobiology**, v. 56, n. 4, p. 2450–2465, apr. 2019.

VITEK, M. P.; BROWN, C. M.; COLTON, C. A. APOE genotype-specific differences in the innate immune response. **Neurobiology of Aging**, v. 30, n. 9, p. 1350–1360, set. 2009.

WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. **World Health Organization Technical Report Series**, v. 894, p. 1–253, 2000.

WYSS-CORAY, T.; ROGERS, J. Inflammation in Alzheimer disease-a brief review of the basic science and clinical literature. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 2, n. 1, p. a006346, jan. 2012.

XU, H. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 112, n. 12, p. 1821–1830, dec. 2003.

XU, Q. et al. Profile and regulation of apolipoprotein E (ApoE) expression in the CNS in mice with targeting of green fluorescent protein gene to the ApoE locus. **The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience**, v. 26, n. 19, p. 4985–4994, may. 2006.

ZHANG, L.; XIA, Y.; GUI, Y. Neuronal ApoE4 in Alzheimer's disease and potential therapeutic targets. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 15, p. 1199434, 2023.

ZHAO, T. et al. Alzheimer's disease: causal effect between obesity and APOE gene polymorphisms. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 17, p. 13531, 31 aug. 2023.

ZHOU, X. et al. ApoE4-mediated blood-brain barrier damage in Alzheimer's disease: Progress and prospects. **Brain Research Bulletin**, v. 199, p. 110670, july. 2023.

ZLOKOVIC, B. V. Cerebrovascular effects of apolipoprotein E: implications for Alzheimer disease. **JAMA Neurology**, v. 70, n. 4, p. 440, 1 apr. 2013.