

# PRINCIPAIS CAUSAS DO DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

OLIVEIRA, Jennifer Tuane dos Santos

MARQUES, Sabrina de Almeida

## RESUMO

Com o envelhecimento da população foi possível observar a prevalência de doenças neurodegenerativas e demência associadas ao aumento da expectativa de vida. Espera-se que esse número aumente nos próximos anos. O impacto social que essas doenças acarretam, salienta a necessidade de pesquisas voltadas a identificar e entender esse tipo de condição. Entre as doenças neurodegenerativas, as doenças amiloidogênicas, em particular a doença de Alzheimer (AD), são atualmente a forma mais comum de demência. Ao longo dos anos, várias hipóteses foram levantadas em relação à etiologia da DA, como as hipóteses colinérgica, glutamatérgica, cascata amilóide, oligomérica, ambiental, genética e diabética tipo 3. Infelizmente, ainda não há cura para essa doença, apenas medicamentos que auxiliam no controle dos sintomas. Este artigo de revisão propõe a abordagem das principais hipóteses etiológicas da DA, para melhor entendimento da patologia.

**Palavras-chave:** Doença de *Alzheimer*; Genética do *Alzheimer*, Biometais no *Alzheimer*, doenças demenciais.

## ABSTRACT

With the population aging, it was possible to observe the prevalence of neurodegenerative diseases and dementia associated with an increase in life expectancy. This number is expected to increase in coming years. The social impact of these diseases highlights needs for research aimed at identifying and understanding this type of condition. Among neurodegenerative diseases, amyloidogenic diseases, in particular Alzheimer's disease (AD), are currently the most common form of dementia. Over the years, several hypotheses have been raised regarding the etiology of AD, such as the cholinergic, glutamatergic, amyloid, oligomeric, environmental, genetic and diabetic type 3 hypotheses. Unfortunately, there is still no cure for this disease, only drugs that help in the control of symptoms. This review article proposes to approach the main etiological hypotheses of AD to better understand the pathology.

**Keywords:** Alzheimer's disease; Alzheimer's biometals, Alzheimer's genetics, dementia.

## **INTRODUÇÃO**

O Alzheimer é uma patologia neurodegenerativa progressiva. O cérebro começa a ter perda sináptica, causando primeiramente a perda de memória recente. Sem tratamento, as capacidades de percepção, da fala, controle de ações e emoções do portador, diante das situações do dia a dia, impele-o a tornar-se agressivo, hiperativo, deprimido e, em estágios mais avançados, pode ter alucinações, diminuindo assim, as possibilidades de uma vida normal.

De acordo com evidências na literatura, o tratamento medicamentoso para a DA não apresentou inovações até o ano de 2015, mas até agora não há drogas que possam combater de forma eficaz essa doença. Neste contexto, é necessário elucidar os processos desencadeantes da DA para buscar por terapias inovadoras que sejam capazes de desviar o curso progressivo dessa patologia.

O objetivo desse projeto é pesquisar sobre as causas principais do desenvolvimento da doença de Alzheimer, para melhor entendimento dessa patologia e direcionamento de potenciais pesquisas para desenvolvimento de novos fármacos para tratamento da DA.

O presente estudo consistiu em um levantamento bibliográfico realizado a partir de livros do acervo bibliográfico presentes na instituição ou obtidos na internet e artigos (completos ou resumo) encontrados nas bases de dados SCIELO, MEDLINE, LILACS, PUBMED e BIREME, entre os anos de 2006 a 2018. Os artigos foram encontrados utilizando os seguintes descritores: Doença de Alzheimer, Mal de Alzheimer, Demência senil, Etiologia da doença de Alzheimer, Fisiopatologia do mal de Alzheimer.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **Características gerais**

O envelhecimento da população eleva a chance de doenças demenciais, sendo a principal delas, a doença de Alzheimer (DA), que atinge, atualmente, em torno de 50 milhões de pessoas e com tendência a triplicar em 30 anos (Organização Pan-Americana da Saúde-OPAS, 2017).

As doenças neurodegenerativas, incluindo a DA, tem como característica principal a degeneração progressiva e irreversível das células nervosas, afetando as funções físicas e mentais da pessoa acometida (Botino e Morino, 2006).

A DA é caracterizada, primeiramente, pela falha na memória, mas comportamentos aberrantes, agitação seguida de apatia, agressividade e dificuldades nas atividades diárias comuns, são sinais verificados na doença (Poltroniere; Cecchetto; Souza, 2011; Mattos; Garces et al, 2011).

### **Fisiopatologia da Doença de Alzheimer**

A DA caracteriza-se pela destruição da atividade funcional dos neurônios no córtex cerebral, amígdala, base frontal, sistema límbico e hipocampo, e também por atrofia cortical, causando comprometimento das sinapses colinérgicas no sistema nervoso central (SNC).

O declínio gradual da memória, das funções cognitivas e neuropatológicas, é resultado da atrofia cerebral comandada pelo acúmulo de placas beta amiloides na região extracelular, conhecidas por placas senis, e pela hiperfosforilação da proteína Tau (Nelson et al, 2012; Karch et al, 2014).

Como há impossibilidade de comunicação entre os neurônios, os mesmos começam a degenerar, provocando a diminuição do cérebro de forma generalizada, o que acarretará os problemas acima relatados, como perda de memória, de atividades intelectuais e motoras.

Durante quase todo o curso da doença, a atividade colinérgica é a mais afetada e está intimamente correlacionada com a gravidade da DA. A redução no número de neurônios colinérgicos, durante o desenvolvimento da doença, implica em perda de receptores nicotínicos no hipocampo e no córtex. Estes são responsáveis não só pela liberação de acetilcolina (ACh), mas também da liberação de neurotransmissores importantes que estão envolvidos na memória e humor, incluindo glutamato, serotonina e norepinefrina (Slattum et al, 2008).

Os sistemas noradrenérgicos e serotoninérgicos também são prejudicados pela perda de neurônios. Os receptores de glutamato, particularmente do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA), são continuamente ativados com concentrações de glutamato, resultando assim em estimulação de neurônios de maneira descoordenada, além da hiperestimulação mediada pelo aumento do influxo de cálcio (Tanović; Alfaro, 2006). Isso leva à destruição de neurônios, com atrofia cortical, aumento ventricular e comprometimento de diferentes vias de neurotransmissão em regiões responsáveis pela memória, aprendizado, reações emocionais e comportamento (Dekosky; Lopez, 2007; Cavalcanti; Engelhardt, 2012).

## **Causas da Doença de Alzheimer**

Embora as causas da DA ainda sejam desconhecidas, há hipóteses sobre sua origem. Algumas teorias procuram explicar o gatilho para o desenvolvimento da DA, e estas envolvem bases genéticas, infecções, toxicidade e outras doenças desencadeantes (Souza, 2017; Falco et al, 2015).

No início dos anos 80, foi lançada a hipótese colinérgica, a mais antiga das teorias postuladas e alguns anos após, surgiu a teoria glutamatérgica. Em 1992, conjecturou-se acerca da hipótese da “cascata amiloide”, seguida da oligomérica e metálica. A mais recente, correlaciona a DA com um tipo de diabetes, conhecido por “diabetes tipo 3”(Falco et al, 2015).

### **Teoria colinérgica na origem da DA**

Durante a década de 70 foi comprovada a importância do sistema colinérgico nos processos de aprendizagem e memória, correlacionando à falhas no processo, com déficit cognitivo (Deutsch, 1971; Davies; Maloney, 1976; Kása; Rakonczay; Gulya, 1997; Wilcock et al, 1982). Estudos posteriores mostraram que a administração de substâncias colinomiméticas revertia essa condição (Drachman; Sahakian, 1980; Christie et al, 1981).

Aparentemente, o antagonismo entre receptores muscarínicos e nicotínicos causam deterioração cognitiva, mostrando que pode haver uma interação entre eles para o desenvolvimento do processo da doença (Green et al, 2005).

### **Teoria glutamatérgica na origem da DA**

O principal neurotransmissor excitatório do SNC, o glutamato, tem a sua atividade modificada, em determinadas situações, especialmente quando ocorre alteração do metabolismo energético, fato que muda a homeostase de íons cálcio, passando a um maior influxo desse para o interior da célula: fator desencadeante da apoptose neuronal (Danysz et al, 2000; Parsons; Stöffler; Danysz, 2007).

A partir daí, postulou-se, então, que esse seria um dos mecanismos patogênicos necessários para manter e amplificar o processo neurodegenerativo (Greenamyre; Young, 1989; Mohandas; Rajmohan; Raghunath, 2009).

### **Teoria da cascata amiloide na origem da DA**

Logo no início da descoberta da DA, observou-se o comprometimento de dendritos e axônios por emaranhados neurofibrilares, chamados em conjunto de neurites distróficas, além de placas e agregados no tecido extracelular cerebral (Nie;

Du; Geng, 2011; Jenkins et al, 1998; Selkoe, 1996). Essas deposições são neurotóxicas podem levar à morte celular (Hardy; Higgins, 1992).

Aparentemente, há uma influência mútua entre os sistemas de deposição amiloide e a função colinérgica (Parikh et al, 2014). Mohandas et al em 2009, demonstraram que a formação dos agregados plaquetários geram um processo inflamatório local que induz dano à atividade colinérgica. Supõe-se então, uma atividade mútua e recíproca entre ambos, incapacitando, por hora, a determinação da causa primária da patologia, sendo necessárias mais pesquisas nessa área (Falco, 2015).

### **Teoria genética da origem da DA**

É uma das teorias mais recente, baseada na transmissão genética dentro de uma mesma família, de genes responsáveis pela DA de início precoce. Segundo Araújo et al (2009) estes genes localizam-se no cromossomo 14 (70% dos casos de início precoce), no cromossomo 1 (cerca de 25% dos casos) e cromossomo 21 (responsável por cerca de 5% dos casos).

A associação com trissômicos do 21 (síndrome de Down) apresentam esses depósitos no início da puberdade ou idade adulta para, posteriormente apresentarem as características clássica da DA por volta dos 40 anos (Giaccone et al, 1989; Iwatsubo et al, 1995). O principal alvo de pesquisas sobre a DA precoce de causas genéticas, reside na Apolipoproteína E (ApoE).

A apoE possui 317 aminoácidos e é sintetizada, em sua maioria, no fígado, mas também no cérebro, pelos astrócitos e micróglia (Ojopi et al, 2004). A sua presença na composição das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e das lipoproteínas de alta densidade (HDL) leva a considerar que alterações nas concentrações de colesterol podem desencadear o desenvolvimento da DA (Ojopi et al, 2004).

### **Teoria oligomérica da origem da DA**

A deposição de placas beta amiloides no conteúdo extracelular é o diagnóstico diferencial da DA. Embora sua função ainda não esteja totalmente esclarecida, sabe-se que além de formar fibrilas, elas podem se agrupar em oligômeros, tornando-se assim, mais letais às sinapses neuronais e a causa primária dos déficits cognitivos e mnemônicos iniciais, por afetar preferencialmente as regiões do hipocampo e do córtex cerebral (Levy et al, 1990; Urbanc et al, 2011; Danysz; Parsons, 2012; Yamada et al, 2005).

### **Teoria do diabetes do tipo 3 da origem da DA**

O cérebro é o órgão mais exigente do organismo, ele usa com quase exclusividade a glicose circulante, rejeitando outros substratos para obtenção de energia, dessa forma, ele se torna vulnerável às alterações nos processos de absorção de glicose. Falhas nessa via levam ao mal funcionamento celular, causando déficit cognitivo. Assim se dá a relação entre DA e diabetes do tipo 3 (Ferreira et al, 2014; Lourenco et al, 2015).

Vários estudos apontaram nessa direção ao associar desenvolvimento de DA e obesidade, diabetes tipo 2 e idade (Ott et al, 199; Beydoun et al, 2008; Rönnemaa et al, 2008; Pfrieger, 2003; Wernette-Hammond et al, 1989), outros não observaram relação alguma entre essas variáveis (Benjamin et al, 1995; Heinonen et al, 1995; Itoh; Yamada, 1996; Landén et al, 1996), mostrando a necessidade de maiores estudos que comprovem ou não essa relação.

A terminologia “diabetes tipo 3” surgiu da avaliação pós morte de cérebro de indivíduos com DA que apresentavam sinais tanto do diabetes tipo 1 (diminuição de receptores de insulina) como do tipo 2 (resistência à insulina), sugerindo que a DA é uma patologia neuroendócrina também associada à sinalização desse hormônio (Steen et al, 2005; Rivera et al, 2005). Quando essa falha é corrigida farmacologicamente, observa-se uma melhora cognitiva nos pacientes acometidos (Craft; Watson, 2004; Reger et al, 2008; Park et al, 2000).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Apesar de tantos estudos, as hipóteses sobre o desenvolvimento da DA permanecem como teorias. Sendo a doença que mais cresce no mundo (segundo a OMS até 2030 o número de acometidos triplicará) a DA é uma doença que ainda carece de muita informação para determinar qual característica fisiopatológica é a mais importante e definir o melhor tratamento para o portador.

Até hoje a DA não está bem definida, mas conhece-se o envolvimento das placas beta amiloide e da hiperfosforilação da proteína tau, os principais biomarcadores da DA, mas informações escassas sobre os mecanismos formadores desses processos atrasa sobremaneira o desenvolvimento de abordagens mais diretas no tratamento da doença.

A abordagem terapêutica, devido às inúmeras teorias propostas, tem um leque de intervenções possíveis e os grupos de pesquisa cada vez mais necessita da

interdisciplinaridade para compreender tal complexidade, que vem desafiando, há mais de um século, a ser desvendada.

Não existe cura para a DA e os recursos atuais só permitem que seja diagnosticada na fase clínica, no surgimento dos primeiros sintomas. A cada dia surgem mais estudos no esforço de entender melhor a fisiopatologia da doença para intervenções mais precoces e porque não, a obtenção da cura. Novos estudos e indicações sobre estratégias terapêuticas são necessárias para a coleta de dados que direcione a abordagens promissoras na prevenção e tratamento da doença neurodegenerativa que causa mais impacto social, econômico e humano atualmente.

## REFERÊNCIAS

Barnham, K.J.; Bush, A.I.; **Metals in Alzheimer's and Parkinson's diseases**. *Curr Opin Chem Biol*. 2008 Apr; v.2, n.2, p.222-8.

BARREIROS, A.L.B.S.; DAVID, J.M.; DAVID, J.P. **Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo**. Benjamin, Quím. Nova [online]. 2006, v.29, n.1, p.113-123.

Beydoun, M. A.; Lhotsky, A.; Wang, Y.; Dal Forno, G.; An, Y.; Metter, E. J.; Ferrucci, L.; O'Brien, R.; Zonderman, A. B. **Association of adiposity status and changes in early to mid-adulthood with incidence of Alzheimer's disease**. *Am J Epidemiol*. 2008, Nov 15; v.168, n.10, p.179-89.

Cavalcanti, J.L.S.; Engelhardt, E. **Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica** [Pathophysiological features of sporadic Alzheimer's disease]. *Rev Bras Neurol*. 2012. v.48, n.4.p:21-9.

Christie, J. E.; Shering, A.; Ferguson, J.; Glen, A. I.; **Physostigmine and arecoline: effects of intravenous infusions in Alzheimer presenile dementia**. *Br J Psychiatry*. 1981. Jan; v.138, p.46-50.

Costa, A.F.; Chaves, M.L.F.; Picon, P.D.; Krug, B.C.; Conçalves, C.B.T.; Amaral, K.M.; Schneiders, R.E.; Bernarde, H.D.; Ronsoni, R.M. et al. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**. Portaria SAS/MS nº 1.298, de 21 de novembro de 2013.

Craddock, T.J.; Tuszynski, J.A.; Chopra, D.; Casey, N.; Goldstein, L.E.; Hameroff, S.R.; Tanzi, R.E.; **The zinc dyshomeostasis hypothesis of Alzheimer's disease**. *PLoS One*. 2012. V.7, n.3, p.e33552.

Craft, S.; Watson, G.S. **Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms**. *Lancet Neurol*. 2004. Mar; v.3, n.3, p.169-78.

Danysz, W.; Parsons, C. G.; **Alzheimer's disease,  $\beta$ -amyloid, glutamate, NMDA receptors and memantine--searching for the connections**. *Br J Pharmacol*. 2012. Sep; v.167, n.2, p.324-52.

Danysz, W.; Parsons, C. G.; Mobius, H. J.; Stoffler, A.; Quack, G.; **Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease--a**

**unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action.** Neurotox Res. 2000. v2, n.2-3, p.85-97.

Davies, P.; Maloney, A.J. **Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease.** Lancet 1976, Dec 25, v.2, n.8000, p.1403.

Dekosky, S.T.; Lopez, O.L. **Alzheimer's disease.** In: Growdon JH, Rossor MN. The Dementias 2. China: Butterworth Heinemann. 2007.p. 33-58.

Deutsch, J.A. **The cholinergic synapse and the site of memory.** Science. 1971. Nov 19, v.174 n.4011, p.788-94.

Drachman, D.A.; Sahakian, B.J.; **Memory and cognitive function in the elderly. A preliminary trial of physostigmine.** Arch Neurol. 1980 Oct; v.37, n.10, p.674-5.

Ferreira, S.T.; Clarke, J.R.; Bomfim, T.R.; De Felice, F.G.; **Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease.** Alzheimers Dement. 2014 Feb; v.10, n.1 Suppl, p.S76-83.

Giaccone, G.; Tagliavini, F.; Linoli, G.; Bouras, C.; Frigerio, L.; Frangione, B.; Bugiani, O. **Down patients: extracellular preamyloid deposits precede neuritic degeneration and senile plaques.** Neurosci Lett. 1989. Feb 13; v.97, n.1-2, p.232-8.

Green, A.; Ellis, K. A.; Ellis, J.; Bartholomeusz, C. F.; Ilic, S.; Croft, R. J.; Phan, K. L.; Nathan, P. J.; **Muscarinic and nicotinic receptor modulation of object and spatial n-back working memory in humans.** Pharmacol Biochem Behav. 2005. Jul; v.81, n.3, p.575-84.

Greenamyre, J. T.; Young, A. B.; **Excitatory amino acids and Alzheimer's disease.** Neurobiol Aging. 1989. Sep-Oct; v.10, n.5, p.593-602.

Hardman, J.G.; Limbird, L.E.; Gilman, A.G.; Goodman, L.S.; Gilman, A.; **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.** McGraw-Hill: New York, 1996.

Hardy, J.A.; Higgins, G.A.; **Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis.** Science. 1992. Apr 10; v.256, n.5054, p.184-5.

Heinonen, O.; Lehtovirta, M.; Soininen, H.; Helisalmi, S.; Mannermaa, A.; Sorvari, H.; Kosunen, O.; Paljärvi, L.; Ryyänen, M.; Riekkinen, P.J.; **Alzheimer pathology of patients carrying apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 allele.** Neurobiology of Aging, v.16, Issue 4, July–August 1995, p.505-513

Huang, X.; Atwood, C.S.; Moir, R.D.; Hartshorn, M.A.; Tanzi, R.E.; Bush, A.I. **Trace metal contamination initiates the apparent auto-aggregation, amyloidosis, and oligomerization of Alzheimer's A $\beta$  peptides.** Biol Inorg Chem. 2004. Dec; v.9, n.8, p.954-60.

Itoh, Y.; Yamada, M.; **Apolipoprotein E and the neuropathology of dementia.** N Engl J Med. 1996. Feb 29, v.334, n.9, p.599-600.

Iwatsubo, T.; Mann, D. M.; Odaka, A.; Suzuki, N.; Ihara, Y.; **Amyloid beta protein (A $\beta$ ) deposition: A  $\beta$  42(43) precedes A  $\beta$  40 in Down syndrome.** Ann Neurol. 1995. Mar; v.37, n.3, p.294-9.

Jenkins, E. C.; Devine-Gage, E. A.; Robakis, N. K.; Yao, X. L.; Brown, W. T.; Houck, G. E.; Wolfe, G.; Ramakrishna, N.; Silverman, W. P.; Wisniewski, H. M.; **Fine mapping of an Alzheimer disease-associated gene encoding beta-amyloid protein.** Biochem Biophys Res Commun. 1988. Feb 29, v.51, n.1, p.1-8.



- Karch, C.M.; Cruchaga, C.; Goate, A.M. **Alzheimer's disease genetics: From the bench to the clinic.** *Neuron.* 2014. Jul 2, v.83, n.1, p.11-26.
- Kása, P.; Rakonczay, Z.; Gulya, K. **The cholinergic system in Alzheimer's disease.** *Prog Neurobiol.* 1997. Aug; v.52, n.6, p.511-35.
- Landén, M.; Thorsell, A.; Wallin, A.; Blennow, K.; **The apolipoprotein E allele 84 does not correlate with the number of senile plaques or neurofibrillary tangles in patients with Alzheimer's disease.** *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 1996. v61, p.352-356
- Levy, E.; Carman, M.D.; Fernandez-Madrid, I.J.; Power, M.D.; Lieberburg, I.; van Duinen, S.G.; Bots, G.T.; Luyendijk, W.; Frangione, B.; **Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type.** *Science.* 1990. Jun 1; v.248, n.4959, p.1124-6.
- Lourenco, M.V.; Ferreira, S.T.; De Felice, F.G. **Neuronal stress signaling and eIF2 $\alpha$  phosphorylation as molecular links between Alzheimer's disease and diabetes.** *Prog Neurobiol.* 2015. Jun; v.129, p.37-57.
- Mohandas, E.; Rajmohan, V.; Raghunath, B.; **Neurobiology of Alzheimer's disease.** *Indian J Psychiatry.* 2009. Jan; v.51, n.1, p. 55-61.
- Nelson, P.T.; Alafuzoff, I.; Bigio, E.H., et al. **Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature.** *J Neuropathol Exp Neurol.*, v.71, n.5, 2012. p.362-81.
- Nie, Q.; Du, X.G.; Geng, M.Y.; **Small molecule inhibitors of amyloid  $\beta$  peptide aggregation as a potential therapeutic strategy for Alzheimer's disease.** *Acta Pharmacol Sin.* 2011. May; v.32, n.5, p.545-51.
- Ojopi, E.P.B.; Bertoncini, A.B.; Neto, E.D. **Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer.** *Rev. psiquiatr. clín. São Paulo.* 2004. v.31, n.11, p.26–33.
- Ott, A.; Stolk, R.P.; van Harskamp, F.; Pols, H.A.; Hofman, A.; Breteler, M.M. **Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study.** *Neurology.* 1999. Dec 10, v.53, n.9, p.1937-42.
- Parikh, V.; Bernard, C.S.; Naughton, S.X.; Yegla, B.; **Interactions between A $\beta$  oligomers and presynaptic cholinergic signaling: age-dependent effects on attentional capacities.** *Behav Brain Res.* 2014. Nov 1, v.274, p.30-42.
- Park, C.R.; Seeley, R.J.; Craft, S.; Woods, S.C.; **Intracerebroventricular insulin enhances memory in a passive-avoidance task.** *Physiol Behav.* 2000. Feb; v.68, n.4, p.509-14.
- Parsons, C.G.; Stöffler, A.; Danysz, W.; **Neuropharmacology.** 2007, p.53,699.
- Pfrieger, F. W.; **Cholesterol homeostasis and function in neurons of the central nervous system.** *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS.* June 2003, v.60, Issue 6, p.1158–1171.
- Reger, M. A.; Watson, G. S.; Green, P. S.; Wilkinson, C. W.; Baker, L. D.; Cholerton, B.; Fishel, M. A.; Plymate, S. R.; Breitner, J. C.; DeGroot, W.; Mehta, P.; Craft, S.; **Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD.** *Neurology.* 2008. Feb 5, v.70, n.6, p.440-8.
- Rivera, E. J.; Goldin, A.; Fulmer, N.; Tavares, R.; Wands, J. R.; de la Monte, S. M.; J. **Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with**

**progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine.** J Alzheimers Dis. 2005. Dec; v.8, n.3, p.247-68.

Rönnemaa, E.; Zethelius, B.; Sundelöf, J.; Sundström, J.; Degerman- Gunnarsson, M.; Berne, C.; Lannfelt, L.; Kilander, L.; **Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease.** Neurology. 2008. Sep 30; v.71, n.14, p.1065-71.

Selkoe, D. J.; **Amyloid beta-protein and the genetics of Alzheimer's disease.** J Biol Chem. 1996. Aug 2, v.271, n.31, p.18295-8.

Slattum, P.W.; Peron, E.P.; Hill, A.M. Alzheimer's disease. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. **Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach.** 7th ed. United States: McGraw-Hill. 2008. p. 1051-68.

Steen, E.; Terry, B.M.; Rivera, E.J.; Cannon, J.L.; Neely, T.R.; Tavares, R.; Xu, X.J.; Wands, J.R.; de la Monte, S.M.; **Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease--is this type 3 diabetes?** J Alzheimers Dis. 2005. Feb; v.7, n.1, p.63-80.

Tanović A, Alfaro V. **Glutamate-related excitotoxicity neuroprotection with memantine, an uncompetitive antagonist of NMDA-glutamate receptor, in Alzheimer's disease and vascular dementia.** Rev Neurol., v.42, n.10, p.607-16. 2006.

Urbanc, B.; Betnel, M.; Cruz, L.; Li, H.; Fradinger, E.A.; Monien, B.H.; Bitan, G.; J. **Structural basis for A $\beta$ 1-42 toxicity inhibition by A $\beta$  C-terminal fragments: discrete molecular dynamics study.** J Mol Biol. 2011. Jul 8; v.410,n.2, p.316-28.

Wernette-Hammond, M.E.; Lauer, S.J.; Corsini, A.; Walker, D.; Taylor, J.M.; Rall, S.C.; **Glycosylation of human apolipoprotein E. The carbohydrate attachment site is threonine 194.** J Biol Chem. 1989. May 25; v.264, n.15, p.9094-101.

Wilcock, G. K.; Esiri, M. M.; Bowen, D. M.; Smith, C. C.; **Alzheimer's disease. Correlation of cortical choline acetyltransferase activity with the severity of dementia and histological abnormalities.** J Neurol Sci. 1982. Dec; v.57, n.2-3, p.407-17.

Yamada, M.; Chiba, T.; Sasabe, J.; Nawa, M.; Tajima, H.; Niikura, T.; Terashita, K.; Aiso, S.; Kita, Y.; Matsuoka, M.; Nishimoto, I.; **Implanted cannula-mediated repetitive administration of Abeta25-35 into the mouse cerebral ventricle effectively impairs spatial working memory.** Behav Brain Res. 2005. Nov 7; v.164, n.2, p.39-46.