



O impacto da genética e fatores epigenéticos no desenvolvimento do Alzheimer

Victor Pereira Silva Curcino de Eça ¹, Matheus Santos Marques ²



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n4p1163-1180>

Artigo recebido em 14 de Março e publicado em 24 de Abril de 2025

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva e a principal causa de demência em idosos, representando cerca de 60 a 70% dos casos. Caracteriza-se por perda progressiva de memória, linguagem e funções executivas, evoluindo para dependência total e óbito. O aumento da expectativa de vida tem elevado a prevalência da DA, tornando-a um desafio crescente para os sistemas de saúde. Sua fisiopatologia envolve o acúmulo de placas beta-amiloides e emaranhados neurofibrilares, levando à disfunção sináptica e atrofia cerebral, agravada por inflamação e estresse oxidativo. Embora a etiologia da DA seja multifatorial, há crescente evidência do papel da genética e da epigenética na sua patogênese. Mutações nos genes APP, PSEN1, PSEN2 e variantes do gene APOE, especialmente a isoforma $\epsilon 4$, têm sido amplamente associadas ao risco da doença. Paralelamente, mecanismos epigenéticos, como metilação do DNA, modificações de histonas e microRNAs, afetam a expressão gênica e estão implicados na neurodegeneração, sendo influenciados por fatores ambientais e de estilo de vida. Este estudo consiste em uma revisão de literatura exploratória, qualitativa e transversal. Foram analisados 19 artigos publicados entre 2020 e 2025, selecionados nas bases PubMed, SciELO, BVS e MEDLINE, seguindo as diretrizes PRISMA. A análise buscou compreender como fatores genéticos e epigenéticos contribuem para o desenvolvimento e progressão da DA, com foco em potenciais biomarcadores, vias moleculares e estratégias terapêuticas emergentes. A discussão evidencia que tanto a herança genética quanto as modificações epigenéticas interagem de forma complexa, modulando a suscetibilidade individual à DA. A compreensão dessas relações é essencial para avançar no diagnóstico precoce e no desenvolvimento de terapias personalizadas, ampliando as possibilidades de prevenção e intervenção clínica.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Genética Médica. Epigenética. Biomarcadores. Neurodegeneração.

The impact of genetics and epigenetic factors on the development of Alzheimer's

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease and the leading cause of dementia in the elderly, accounting for approximately 60 to 70% of cases. It is characterized by progressive loss of memory, language and executive functions, progressing to total dependence and death. Increased life expectancy has increased the prevalence of AD, making it a growing challenge for health systems. Its pathophysiology involves the accumulation of beta-amyloid plaques and neurofibrillary tangles, leading to synaptic dysfunction and brain atrophy, aggravated by inflammation and oxidative stress. Although the etiology of AD is multifactorial, there is increasing evidence of the role of genetics and epigenetics in its pathogenesis. Mutations in the APP, PSEN1, PSEN2 genes and variants of the APOE gene, especially the $\epsilon 4$ isoform, have been widely associated with the risk of the disease. In parallel, epigenetic mechanisms, such as DNA methylation, histone modifications, and microRNAs, affect gene expression and are implicated in neurodegeneration, being influenced by environmental and lifestyle factors. This study consists of an exploratory, qualitative, and cross-sectional literature review. Nineteen articles published between 2020 and 2025, selected from the PubMed, SciELO, BVS, and MEDLINE databases, were analyzed, following the PRISMA guidelines. The analysis sought to understand how genetic and epigenetic factors contribute to the development and progression of AD, focusing on potential biomarkers, molecular pathways, and emerging therapeutic strategies. The discussion highlights that both genetic inheritance and epigenetic modifications interact in a complex way, modulating individual susceptibility to AD. Understanding these relationships is essential to advance early diagnosis and the development of personalized therapies, expanding the possibilities of prevention and clinical intervention.

Keywords: Alzheimer's disease. Medical genetics. Epigenetics. Biomarkers. Neurodegeneration.

Instituição afiliada – ¹ Discente do Curso de Medicina, Faculdade de Saúde Santo Agostinho, Faculdades Santo Agostinho – Vitória da Conquista, Afya Educacional. ² Docente do Curso de Medicina, Faculdade de Saúde Santo Agostinho, Faculdades Santo Agostinho – Vitória da Conquista, Afya Educacional.

Autor correspondente: Victor Pereira Silva Curcino de Eça victorpereirasilva22@outlook.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva que representa a principal causa de demência em idosos, correspondendo a aproximadamente 60% a 70% dos casos (De Souza; Torres, 2023). Caracteriza-se por um declínio contínuo das funções cognitivas, afetando inicialmente a memória recente e, à medida que avança, comprometendo outras áreas como linguagem, habilidades visuoespaciais e funções executivas (Schilling *et al.*, 2022). Com o envelhecimento da população, a prevalência da DA tem aumentado significativamente, tornando-se um desafio global para os sistemas de saúde e um problema social de grande impacto (Araújo *et al.*, 2023).

Os sintomas da DA variam de acordo com a fase da doença, podendo ser divididos em três estágios principais. No estágio inicial, os sintomas costumam ser sutis e incluem dificuldade em lembrar informações recentes, lapsos ocasionais de memória, desorientação leve no tempo e no espaço e mudanças de humor. Também podem ocorrer dificuldades para encontrar palavras ao falar e leve comprometimento no raciocínio lógico (Zanotto *et al.*, 2023).

À medida que a doença progride para o estágio moderado, os sintomas tornam-se mais evidentes, incluindo perda significativa de memória, dificuldade em reconhecer familiares e amigos, problemas na realização de tarefas cotidianas, confusão mental e alterações comportamentais, como irritabilidade, agressividade e apatia. Nessa fase, muitos pacientes precisam de ajuda para atividades diárias, como alimentação e higiene pessoal (Schilling *et al.*, 2022).

No estágio avançado, todas as funções cognitivas estão gravemente comprometidas. O paciente perde completamente a capacidade de comunicação verbal, apresenta incapacidade de reconhecer pessoas próximas, dificuldades motoras severas, incontinência urinária e fecal e dependência total para as atividades básicas da vida diária. Com a progressão da neurodegeneração, ocorre um enfraquecimento do organismo, tornando os pacientes mais vulneráveis a infecções e outras complicações médicas que frequentemente levam ao óbito (Salgado *et al.*, 2025).

A fisiopatologia da DA envolve o acúmulo de placas senis extracelulares compostas por peptídeo beta-amiloide e emaranhados neurofibrilares intracelulares contendo proteína tau hiperfosforilada. Essas alterações estruturais levam à disfunção sináptica, morte neuronal e atrofia cerebral progressiva, principalmente em áreas como o hipocampo e o córtex cerebral, responsáveis por funções cognitivas essenciais (Sant *et al.*, 2023). Além disso, processos inflamatórios crônicos e estresse oxidativo contribuem para a neurodegeneração, agravando ainda mais o quadro clínico da doença (Nunes *et al.*, 2023).

A etiologia da DA é complexa e multifatorial, envolvendo tanto predisposição genética quanto fatores epigenéticos que modulam a expressão dos genes associados à neurodegeneração. Diversas mutações genéticas já foram identificadas como predisponentes ao Alzheimer, sendo as principais aquelas relacionadas aos genes APP, PSEN1 e PSEN2, que afetam o metabolismo da proteína beta-amiloide, levando à formação anormal das placas senis (Carneiro; De Lima Santos, 2023). Além disso, variantes do gene APOE, especialmente a isoforma APOE- ϵ 4, estão fortemente associadas ao risco aumentado de desenvolver Alzheimer esporádico (Vasconcelos *et al.*, 2024).

Além da genética, fatores epigenéticos desempenham um papel fundamental na patogênese da DA. Modificações epigenéticas, como metilação do DNA, modificação de histonas e regulação por microRNAs, podem modular a expressão de genes envolvidos na neurodegeneração e na resposta inflamatória cerebral (Martins *et al.*, 2024). Essas alterações são influenciadas pelo ambiente, incluindo dieta, exposição a toxinas, estilo de vida e até mesmo fatores psicossociais, o que abre novas possibilidades para estratégias de prevenção e tratamento baseadas na reversão dessas modificações epigenéticas (Salgado *et al.*, 2025).

Diante desse cenário, avaliar o papel da genética e da epigenética na patogênese da Doença de Alzheimer, com ênfase nas variáveis que modulam o risco de desenvolvimento e progressão da doença, é essencial para o avanço no diagnóstico precoce e no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Este artigo busca explorar essas interações e discutir suas implicações para a detecção e manejo da doença.

METODOLOGIA

Este estudo foi desenvolvido por meio de uma revisão de literatura com enfoque qualitativo, de natureza exploratória e transversal, visando analisar os fatores genéticos e epigenéticos envolvidos no desenvolvimento da Doença de Alzheimer. A metodologia de revisão de literatura permite uma análise aprofundada das evidências científicas existentes, fornecendo um resumo detalhado dos estudos sobre o tema e possibilitando a identificação de tendências e lacunas na pesquisa (De Sousa *et al.*, 2018).

A revisão de literatura seguiu um protocolo estruturado, com a finalidade de responder à questão central de como os fatores genéticos e epigenéticos influenciam a progressão da DA. Para isso, foram selecionadas fontes científicas relevantes, com base em critérios rigorosos de qualidade e confiabilidade.

A busca foi realizada nas principais plataformas de bases de dados científicas da área de saúde, como PubMed, *Scientific Eletronic Libray Online* (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Medical Literature Analysis and Retrievel System Online* (MEDLINE). Utilizou-se descritores científicos específicos da área, como "Alzheimer", "genetics", "epigenetics" e suas variações, nos campos de título, resumo e palavras-chave dos artigos. As combinações de termos foram realizadas utilizando operadores booleanos (AND), buscando por estudos em inglês e português nas seguintes combinações: "Alzheimer AND genetics" e "Alzheimer AND epigenetics".

A seleção dos artigos seguiu as diretrizes do protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), realizado em quatro etapas: (1) identificação na base de dados; (2) análise dos estudos por título e resumo; (3) leitura completa dos artigos selecionados; (4) inclusão final dos estudos relevantes para compor a revisão.

Após a seleção, uma tabela foi construída utilizando o Microsoft® Word 2023 para organizar e resumir as informações extraídas dos artigos, incluindo título, autores, ano de publicação, objetivos e principais considerações encontrados nos estudos.

Foram incluídos na revisão artigos científicos publicados entre 2020 e 2025, com o objetivo de analisar pesquisas mais recentes e relevantes sobre os fatores genéticos e epigenéticos na Doença de Alzheimer. Os artigos selecionados deveriam ser de acesso

livre e estar disponíveis em português, inglês e espanhol, desde que abordassem diretamente o tema proposto.

Os critérios de exclusão envolveram a eliminação de livros, cartas ao editor, editoriais, dissertações, teses e trabalhos de conclusão de curso. Também foram excluídos artigos que não abordassem a temática central da pesquisa ou que tivessem sido publicados antes de 2020.

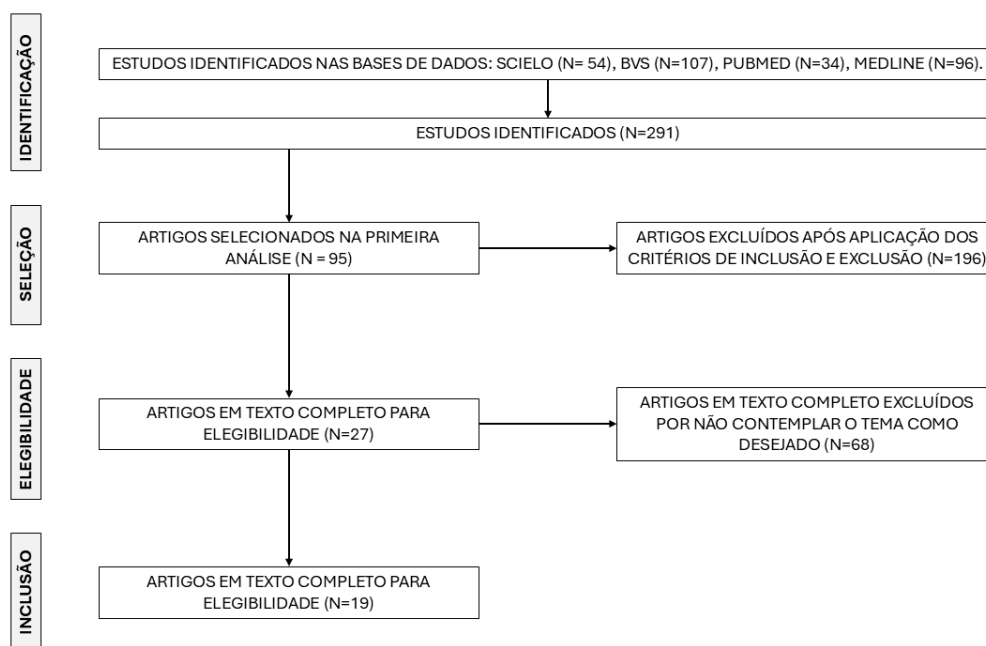
Por se tratar de uma pesquisa baseada exclusivamente em dados secundários, disponíveis publicamente nas plataformas de busca mencionadas, este estudo não envolveu seres humanos diretamente e, portanto, não necessitou de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). No entanto, a revisão seguiu todas as normas éticas vigentes, garantindo a integridade da pesquisa e evitando a ocorrência de plágio.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a aplicação das estratégias de busca nas plataformas mencionadas na metodologia, foram identificados 291 (100%) artigos no total. A distribuição por plataforma foi a seguinte: BVS com 107 publicações (36,77%), SciELO com 54 publicações (18,56%), PubMed com 34 publicações (11,68%) e MEDLINE com 96 publicações (32,99%).

Após esse processo, os pesquisadores aplicaram os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, além da análise detalhada dos artigos conforme as diretrizes PRISMA. Ao final da triagem, foram selecionados 19 (6,53%) artigos para compor esta revisão bibliográfica. A Figura 1 apresenta o fluxograma do processo de seleção dos estudos.

Figura 1 - Esquema adotado pelos pesquisadores para a triagem dos artigos



Fonte: Eça, Marques, 2025.

Para facilitar a visualização e entendimento dos artigos selecionados, foi elaborado um esquema (Quadro 1) com as principais informações de cada publicação, incluindo título, autores, ano e principais considerações dos artigos.

Quadro 1 - Síntese dos artigos escolhidos para a revisão bibliográfica, organizados em ordem crescente de publicação, incluindo título, autores, ano e principais considerações encontrados nos estudos.

TÍTULO	AUTORES	ANO	PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES
Genetic dissection of Alzheimer's disease using Drosophila models	Jeon, Youngjae <i>et al.</i>	2020	Utilizando modelos de Drosophila, o estudo explora os mecanismos genéticos da Doença de Alzheimer, destacando novas abordagens terapêuticas.
Imaging Alzheimer's genetic risk using diffusion MRI: A systematic review	Harrison, Judith R. <i>et al.</i>	2020	O artigo revisa o uso da ressonância magnética de difusão para mapear o risco genético de Alzheimer, facilitando o diagnóstico precoce.
Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP): características	Ribeiro, Helem F.;	2021	O artigo aborda as características neuropatológicas da Doença de Alzheimer de

neuropatológicas e variantes genéticas associadas	Dos Santos, Jéssica Scarlet F.; De Souza, Julyanne N		início precoce e os principais genes associados à sua progressão.
Genetic insights into Alzheimer's disease	Latimer, Caitlin S. <i>et al.</i>	2021	O estudo fornece uma visão detalhada dos avanços genéticos na compreensão da Doença de Alzheimer, com ênfase em novos biomarcadores.
Epigenetics of Alzheimer's disease	Nikolac Perkovic, Matea <i>et al.</i>	2021	A revisão aborda os fatores epigenéticos que influenciam a Doença de Alzheimer, sugerindo que modificações epigenéticas podem ser alvo de terapias inovadoras.
Advances in genetic and molecular understanding of Alzheimer's disease	Ibanez, L.; Cruchaga, C.; Fernandez, M. V.	2021	O artigo destaca os avanços moleculares e genéticos na compreensão da Doença de Alzheimer, fornecendo novos alvos terapêuticos.
As influências da genética e epigenética na progressão do Alzheimer	Sant, Camila <i>et al.</i>	2023	A revisão aborda as influências da genética e epigenética na progressão do Alzheimer, enfatizando a importância de biomarcadores para diagnóstico precoce.
Pros and Cons of APOE4 Homozygosity and Effects on Neuroplasticity, Malnutrition, and Infections in Early Life Adversity, Alzheimer's Disease, and Alzheimer's Prevention.	Oriá, Reinaldo B. <i>et al.</i>	2024	O artigo discute os impactos da homozigose APOE4 na neuroplasticidade e no desenvolvimento da Doença de Alzheimer, destacando fatores de risco associados e estratégias preventivas.
Exploring cross-tissue DNA methylation patterns: blood-brain CpGs as potential neurodegenerative disease biomarkers.	Mendonça, Vanessa; Soares-Lima, Sheila Coelho; Moreira, Miguel Angelo Martins	2024	O estudo sugere que os padrões de metilação do DNA podem servir como biomarcadores para doenças neurodegenerativas, incluindo Alzheimer.
Drugs targeting APOE4 that regulate	Poblano,	2024	O artigo explora como drogas direcionadas ao

beta-amyloid aggregation in the brain: therapeutic potential for Alzheimer's disease.	Joan <i>et al.</i>		APOE4 podem regular a agregação de beta-amiloide, oferecendo novas opções terapêuticas para Alzheimer.
The ketamine metabolite (2R, 6R)-hydroxynorketamine rescues hippocampal mRNA translation, synaptic plasticity and memory in mouse models of Alzheimer's disease	Ribeiro, Felipe C. <i>et al.</i>	2024	A pesquisa indica que o metabólito da cetamina pode resgatar a plasticidade sináptica e a memória em modelos de Alzheimer, sugerindo um possível tratamento.
Changes in Expression of Key Genes in Alzheimer's Disease: A Specific Brain Tissue Change	Rasmussen, Lucas Trevizani <i>et al.</i>	2024	O estudo analisa a mudança na expressão gênica em tecidos cerebrais específicos, oferecendo insights sobre a patogênese da Doença de Alzheimer.
Neuroprotective effect of combined treatment with epigallocatechin 3-gallate and melatonin on familial Alzheimer's disease PSEN1 E280A cerebral spheroids derived from menstrual mesenchymal stromal cells	Soto-Mercado, Viviana <i>et al.</i>	2024	A combinação de epigallocatequina-3-galata e melatonina demonstrou efeitos neuroprotetores em esferoides cerebrais derivados de células estromais mesenquimatosas.
Novas opções terapêuticas em epigenética para a doença de Alzheimer	Herrera Ramos, Jean Henrick	2024	O artigo discute as novas abordagens terapêuticas em epigenética, destacando a modulação de genes específicos como um caminho promissor no tratamento de Alzheimer.
An exhausted-like microglial population accumulates in aged and APOE4 genotype Alzheimer's brains	Millet, Alon; Ledo, Jose Henrique; Tavazoie, Sohail F.	2024	O estudo indica que uma população microglial exausta acumula-se no cérebro de pacientes com Alzheimer, particularmente no genótipo APOE4.
Genetic and epigenetic biomarkers linking Alzheimer's disease and age-related macular degeneration	Kaštelan, Snježana <i>et al.</i>	2024	O estudo explora os biomarcadores genéticos e epigenéticos que conectam Alzheimer e degeneração macular relacionada à idade, propondo possíveis terapias cruzadas.
Exosomal mRNA Signatures as Predictive Biomarkers for Risk and Age of Onset in Alzheimer's Disease	Bolívar, Daniel A. <i>et al.</i>	2024	O estudo sugere que assinaturas de mRNA exossômico podem servir como biomarcadores preditivos para o risco e a idade de início da Doença de Alzheimer.

Long Non-Coding RNAs and Alzheimer's Disease: Towards Personalized Diagnosis	Mosquera-Heredia, Maria I. <i>et al.</i>	2024	O artigo explora o papel dos RNAs não codificantes longos no diagnóstico personalizado da Doença de Alzheimer, propondo novas abordagens moleculares.
Epigenética do desempenho cognitivo humano	Dos Santos Neto, Oriel Pereira <i>et al.</i>	2025	O estudo foca nas interações entre epigenética e desempenho cognitivo, implicando a epigenética como um fator chave no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas.

Fonte: Eça, Marques, 2025.

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva caracterizada por perda de memória, disfunção executiva, alterações comportamentais e, em fases mais avançadas, comprometimento funcional. Clinicamente, ela se manifesta por um declínio cognitivo gradual, que inicialmente compromete a memória episódica, mas evolui para prejuízos globais nas funções intelectuais. O diagnóstico é feito com base em critérios clínicos, exames de imagem (como PET e ressonância magnética) e, mais recentemente, biomarcadores moleculares. Apesar dos avanços terapêuticos, o tratamento permanece sintomático, com o objetivo de retardar a progressão da doença, com fármacos como inibidores da colinesterase e memantina, e o prognóstico é geralmente desfavorável, com sobrevida média de 8 a 10 anos após o diagnóstico (Latimer *et al.*, 2021; Ribeiro, F. C. *et al.*, 2024).

Estudos de neuroimagem por difusão (diffusion MRI), como revisado por Harrison *et al.* (2020), têm se mostrado promissores na detecção precoce de alterações estruturais cerebrais associadas ao risco genético, especialmente em portadores do APOE4. A análise sistemática revela alterações consistentes na substância branca mesmo em indivíduos assintomáticos, sugerindo que alterações microestruturais precedem o comprometimento cognitivo e podem servir como marcadores iniciais da doença.

Do ponto de vista genético, uma das associações mais robustas é com o alelo $\epsilon 4$ do gene da apolipoproteína E (APOE4), presente em aproximadamente 50% dos indivíduos com Alzheimer esporádico. A presença do APOE4 está ligada a maior acúmulo

de beta-amiloide, neuroinflamação exacerbada e menor reparo sináptico. Interessantemente, indivíduos homozigotos para o APOE4 apresentam risco até 12 vezes maior de desenvolver a doença (Oriá *et al.*, 2024). Contudo, estudos recentes como o de Poblano *et al.* (2024) demonstram que novas drogas capazes de modular a expressão do APOE4 e sua interação com a cascata amiloide podem oferecer caminhos terapêuticos promissores.

Complementando esse panorama, Ibanez, Cruchaga e Fernandez (2021) destacam que, além do APOE4, mais de 40 loci genéticos foram associados ao risco de Alzheimer por meio de estudos de associação genômica ampla (GWAS), incluindo genes como TREM2, SORL1 e BIN1. Esses genes afetam processos como autofagia, função mitocondrial e imunidade inata, reforçando que o Alzheimer é uma condição geneticamente complexa, onde múltiplas vias celulares estão envolvidas.

Além do APOE4, outras variantes genéticas como as mutações nos genes APP, PSEN1 e PSEN2 são fortemente ligadas à forma familiar da doença de início precoce, geralmente com padrão autossômico dominante. Essas mutações afetam a produção e o metabolismo da proteína beta-amiloide, promovendo a formação de placas neuríticas e disfunção sináptica precoce (Ribeiro, H. F.; Dos Santos; De Souza, 2021; Jeon *et al.*, 2020).

Nesse contexto, Soto-Mercado *et al.* (2024) demonstraram que o tratamento combinado com epigallocatequina-3-galato e melatonina em esferoides cerebrais derivados de células-tronco de pacientes com a mutação PSEN1 E280A exerceu efeito neuroprotetor significativo, reduzindo o acúmulo de beta-amiloide e melhorando marcadores sinápticos. Esses achados reforçam o potencial de abordagens antioxidantes e anti-inflamatórias como complemento terapêutico, especialmente em casos genéticos bem definidos.

Contudo, apenas o componente genético não explica completamente a variabilidade clínica da doença. Estudos mais recentes apontam para o papel dos fatores epigenéticos, como metilação do DNA, modificações de histonas e regulação por RNAs não codificantes, como peças-chave na expressão de genes relacionados ao Alzheimer. O trabalho de Nikolac Perkovic *et al.* (2021), por exemplo, mostra que alterações epigenéticas específicas precedem a manifestação clínica da doença e estão associadas

a alterações metabólicas cerebrais. Esse entendimento reforça a ideia de que a epigenética atua como ponte entre fatores ambientais e predisposições genéticas.

Kaštelan *et al.* (2024) acrescentam que há sobreposição significativa entre biomarcadores genéticos e epigenéticos do Alzheimer e de outras doenças neurodegenerativas, como a degeneração macular relacionada à idade (DMRI). Essa conexão intersistêmica amplia a compreensão da epigenética como um elo entre múltiplas doenças associadas ao envelhecimento e reforça a necessidade de abordagens diagnósticas e terapêuticas integradas.

A influência do ambiente sobre a expressão gênica também foi evidenciada por Sant *et al.* (2023), que mostraram que a exposição a estressores ambientais, como dieta inflamatória, estresse oxidativo e infecções na infância, podem interferir na regulação epigenética de genes envolvidos na neuroproteção e na plasticidade neuronal. Isso sugere que a interação entre ambiente e epigenética pode contribuir para a antecipação do início da doença ou para a sua forma mais agressiva.

Outro avanço importante no campo da epigenética é a possibilidade de utilização de biomarcadores periféricos baseados em metilação do DNA. O estudo de Mendonça, Soares-Lima e Moreira (2024) demonstrou que padrões de metilação semelhantes entre o cérebro e o sangue podem ser detectados em CpGs específicos, criando a possibilidade de diagnósticos precoces e menos invasivos. Esses biomarcadores periféricos, se validados em larga escala, poderão representar uma mudança de paradigma na abordagem diagnóstica do Alzheimer.

Em linha semelhante, Bolivar *et al.* (2024) identificaram assinaturas específicas de mRNA em exossomos circulantes capazes de prever tanto o risco quanto a idade provável de início da DA. Essa abordagem exosomal oferece uma alternativa promissora aos marcadores baseados em DNA, com o benefício adicional de refletir ativamente o estado funcional das células neuronais.

As pesquisas com RNA não codificante também vêm ganhando destaque. Mosquera-Heredia *et al.* (2024) identificaram perfis de long non-coding RNAs (lncRNAs) associados à fisiopatologia do Alzheimer, que podem tanto servir como marcadores diagnósticos quanto como alvos terapêuticos. Esses RNAs atuam regulando vias importantes como a autofagia, apoptose e a resposta inflamatória — processos

diretamente envolvidos na neurodegeneração.

Rasmussen *et al.* (2024) reforçam essa perspectiva ao demonstrarem alterações consistentes na expressão de genes-chave, como MAPT e BACE1, em tecidos cerebrais específicos de indivíduos com DA. Essa alteração é mais acentuada em regiões vulneráveis, como o hipocampo, indicando que a desregulação transcricional pode ser regionalmente seletiva e contribuir para o padrão clínico da doença.

Ao mesmo tempo, terapias epigenéticas têm surgido como uma alternativa complementar ao tratamento farmacológico tradicional. Herrera Ramos (2024) revisou estudos com inibidores de histona desacetilase (HDACs) e moduladores de metilação que restauram padrões de expressão gênica mais próximos ao estado fisiológico. Esses compostos demonstraram, em modelos animais, a capacidade de reverter déficits cognitivos e promover plasticidade sináptica.

A abordagem epigenética também pode ajudar a explicar o porquê de algumas pessoas com alto risco genético não desenvolverem a doença. Segundo Dos Santos Neto *et al.* (2025), a presença de padrões epigenéticos protetores em genes relacionados à neuroplasticidade e à resposta antioxidante pode funcionar como um fator de resiliência cognitiva. Essa observação aponta para a importância de hábitos de vida saudáveis, que podem modular favoravelmente a expressão gênica ao longo do tempo.

Por fim, estudos como o de Millet, Ledo e Tavazoie (2024) revelam que indivíduos portadores do APOE4 apresentam uma população microglial com fenótipo esgotado, associado à inflamação crônica e à disfunção imunológica. Essa disfunção contribui para a falência do sistema de remoção de beta-amiloide e aceleração do dano neuronal, evidenciando como a genética pode modular diretamente o ambiente celular do cérebro.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, é possível afirmar que a Doença de Alzheimer resulta da complexa interação entre predisposição genética e modulações epigenéticas ao longo

da vida. A presença de variantes como o APOE4 ou mutações familiares é amplamente conhecida como fator de risco, mas a forma como esses genes se expressam depende fortemente do contexto epigenético e ambiental. A compreensão desses mecanismos traz não apenas novas possibilidades diagnósticas — como biomarcadores baseados em sangue —, mas também caminhos terapêuticos inovadores, como as terapias epigenéticas.

Esse novo olhar sobre o Alzheimer amplia o entendimento da doença, permitindo uma abordagem mais individualizada, preventiva e eficaz. A medicina personalizada, que leva em conta tanto o perfil genético quanto o epigenético do paciente, torna-se essencial para enfrentar os desafios de uma das doenças neurodegenerativas mais complexas e impactantes da atualidade.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, Sandra Regina Machado et al. Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise epidemiológica entre 2013 e 2022. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 2, p. e29412240345-e29412240345, 2023.

BOLÍVAR, Daniel A. et al. Exosomal mRNA Signatures as Predictive Biomarkers for Risk and Age

of Onset in Alzheimer's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 22, p. 12293, 2024.

CARNEIRO, José Roberto Vaz; DE LIMA SANTOS, Igor Luiz Vieira. Prospecção sistemática e aplicada da herança genética da doença de alzheimer utilizando ferramentas de bioinformática. In: **Anais do Congresso de Iniciação Científica, Desenvolvimento Tecnológico e Inovação da Universidade Federal de Campina Grande**. 2023.

DE SOUSA, Luís Manuel Mota et al. Revisões da literatura científica: tipos, métodos e aplicações em enfermagem. **Revista portuguesa de enfermagem de reabilitação**, v. 1, n. 1, p. 45-54, 2018.

DE SOUZA, Guilherme Henrique Louzada; TORRES, Iara Carlin. Analisando a doença de Alzheimer no sexo feminino: uma revisão crítica da literatura. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 9, n. 8, p. 2021-2030, 2023.

DOS SANTOS NETO, Oriel Pereira et al. Epigenética do desempenho cognitivo humano. **ARACÊ**, v. 7, n. 1, p. 3733-3746, 2025.

HARRISON, Judith R. et al. Imaging Alzheimer's genetic risk using diffusion MRI: A systematic review. **NeuroImage: Clinical**, v. 27, p. 102359, 2020.

HERRERA RAMOS, Jean Henrick. Novas opções terapêuticas em epigenética para a doença de Alzheimer. Uma revisão narrativa. **Revista Chilena de Neuropsiquiatria**, v. 62, n. 3, pág. 222-231, 2024.

IBANEZ, L.; CRUCHAGA, C.; FERNANDEZ, M. V. Advances in genetic and molecular understanding of Alzheimer's disease. *Genes* 2021, 12, 1247. **Genetics of Alzheimer's**, p. 5, 2021.

JEON, Youngjae et al. Genetic dissection of Alzheimer's disease using Drosophila models. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 3, p. 884, 2020.

KAŠTELAN, Snježana et al. Genetic and epigenetic biomarkers linking Alzheimer's disease and age-related macular degeneration. **International journal of molecular sciences**, v. 25, n. 13, p. 7271, 2024.

LATIMER, Caitlin S. et al. Genetic insights into Alzheimer's disease. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 16, n. 1, p. 351-376, 2021.

MARTINS, João Thales et al. Epigenética e neurodegeneração: novos horizontes para diagnóstico e tratamento. **CPAQV-Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida Revista**, v. 16, n. 2, 2024.

MENDONÇA, Vanessa; SOARES-LIMA, Sheila Coelho; MOREIRA, Miguel Angelo Martins. Exploring cross-tissue DNA methylation patterns: blood-brain CpGs as potential neurodegenerative disease biomarkers. **Communications Biology**, v. 7, n. 1, p. 904, 2024.

MILLET, Alon; LEDO, Jose Henrique; TAVAZOIE, Sohail F. An exhausted-like microglial population accumulates in aged and APOE4 genotype Alzheimer's brains. **Immunity**, v. 57, n. 1, p. 153-170. e6, 2024.

MOSQUERA-HEREDIA, Maria I. et al. Long Non-Coding RNAs and Alzheimer's Disease: Towards Personalized Diagnosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 14, p. 7641, 2024.

NIKOLAC PERKOVIC, Matea et al. Epigenetics of Alzheimer's disease. **Biomolecules**, v. 11, n. 2, p. 195, 2021.

NUNES, Gustavo Henrich Pereira; DE LIMA, Maria Fernanda Londe; ORSOLIN, Priscila Capelari. A cooperação entre fatores genéticos e epigenéticos na patogênese da Doença de Alzheimer. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 2, p. e5312238806-e5312238806, 2023.

ORIÁ, Reinaldo B. et al. Pros and Cons of APOE4 Homozygosity and Effects on Neuroplasticity, Malnutrition, and Infections in Early Life Adversity, Alzheimer's Disease, and Alzheimer's Prevention. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 100, n. s1, p. S179-S185, 2024.

POBLANO, Joan et al. Drugs targeting APOE4 that regulate beta-amyloid aggregation in the brain: therapeutic potential for Alzheimer's disease. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 135, n. 3, p. 237-249, 2024.

RASMUSSEN, Lucas Trevizani et al. Changes in Expression of Key Genes in Alzheimer's Disease: A Specific Brain Tissue Change. **The Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 79, n. 5, p. glae023, 2024.

RIBEIRO, Felipe C. et al. The ketamine metabolite (2R, 6R)-hydroxynorketamine rescues hippocampal mRNA translation, synaptic plasticity and memory in mouse models of Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**, v. 20, n. 8, p. 5398-5410, 2024.

RIBEIRO, Helem F.; DOS SANTOS, Jéssica Scarlet F.; DE SOUZA, Julyanne N. Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP): características neuropatológicas e variantes genéticas associadas. **Revista de Neuro-Psiquiatria**, v. 84, n. 2, p. 113-127, 2021.

SALGADO, Barbara Arruda et al. Doença de alzheimer e seus mecanismos epigenéticos. **REVISTA FOCO**, v. 18, n. 3, p. e7536-e7536, 2025.

SANT, Camila et al. As influências da genética e epigenética na progressão do Alzheimer. **Revista Remecs-Revista Multidisciplinar de Estudos Científicos em Saúde**, p. 12-12, 2023.

SATELES, Luiz Guilherme Bastos; SIMI, Walquirya Borges. Epigenética na prevenção da doença de Alzheimer: uma revisão da literatura. **TCC-Biomedicina**, 2023.

SCHILLING, Lucas Porcello et al. Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 16, n. 3 Suppl 1, p. 25-39, 2022.

SOTO-MERCADO, Viviana et al. Neuroprotective effect of combined treatment with epigallocatechin 3-gallate and melatonin on familial Alzheimer's disease PSEN1 E280A cerebral spheroids derived from menstrual mesenchymal stromal cells. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 99, n. s1, p. S51-S66, 2024.

VASCONCELOS, José Lucas Moura et al. Caminhos para o Diagnóstico Precoce: Biomarcadores Neurogenéticos na Doença de Alzheimer. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 1, p. 2298-2305, 2024.

ZANOTTO, Luciane Fabricio et al. Doença de Alzheimer: um estudo de caso sobre o transtorno neurocognitivo que mais afeta idosos. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 26, p.



e230012, 2023.