



## REVISÃO

### A influência genética sobre a memória humana: uma revisão

Fabiana Michelsen de Andrade<sup>1\*</sup>, Vanessa Kappel da Silva<sup>1</sup> e Jaqueline Bohrer Schuch<sup>2</sup>

Recebido: 14 de setembro de 2010    Recebido após revisão: 23 de junho de 2011    Aceito: 14 de julho de 2011  
Disponível on-line em <http://www.ufrgs.br/seerbio/ojs/index.php/rbb/article/view/1728>

**RESUMO:** (A influência genética sobre a memória humana: uma revisão). A aquisição, armazenamento e evocação de informações são processos importantes para a formação da memória. O déficit de memória associado ao envelhecimento foi descrito em 1986 pelo National Institute of Mental Health, e potenciais fatores de risco têm sido investigados, tanto ambientais como genéticos. Assim, o número de trabalhos investigando a influência genética sobre déficit de memória vem crescendo nos últimos anos, com publicações indicando a influência de uma série de genes. Portanto, foi realizada uma revisão sistemática de artigos que investigaram a associação de variantes genéticas e escores de memória. Foram incluídos resultados de todos os artigos encontrados na base de dados Pubmed desde o ano de 2000. A literatura demonstra que genes relacionados ao transporte de lipídios no sistema nervoso (*APOE* e *APOC1*), à serotonina (*HTR2A* e *5-HTTLRP*), à dopamina (*DRD1*, *DRD3*, *DRD4*, *COMT* e *DAT*) e a outras funções relacionadas à neurobiologia (*BDNF* e *ECA*) foram associados a algum prejuízo na memória. Uma vez determinado o perfil genético da população, é de grande importância verificar a interação entre os genes estudados, bem como entre estes genes e fatores ambientais diversos na suscetibilidade ao déficit de memória, possibilitando estratégias de intervenção personalizadas para cada situação, atenuando os efeitos destas variáveis sobre a saúde mental.

**Palavras-chave:** cognição, polimorfismos genéticos, sistema nervoso, envelhecimento e herança multifatorial.

**ABSTRACT:** (The genetic influence on the human memory: a review). The acquisition, storage and recall of information are important process to memory formation. Age-associated memory impairment was described by the first time in 1986 by National Institute of Mental Health, and potentials risk factors have been investigated, both environmental and genetics. Once the number of studies about the genetic influence on memory impairment is increasing in the last years, the objective of this work is to review the available results about the subject. A systematic review was done, including papers that investigated the association among genetic variants and memory scores. It was included results of all papers found in the PubMed database since 2000. The literature show that genes related to lipid transport in the nervous system (*APOE* e *APOC1*), to serotonin (*HTR2A* e *5-HTTLRP*), to dopamine (*DRD1*, *DRD3*, *DRD4*, *COMT* e *DAT*) and to other neurobiology related functions (*BDNF* e *ECA*) were associated to some memory injury. Once the genetic profile is determined to the population, it is very important to verify the interaction among studied genes, besides between these genes and different environmental factors on memory impairment susceptibility. These kind of data will make possible personalized intervention strategies to each situation, mitigating the effect of these variables on mental health.

**Key words:** Cognition, genetic polymorphisms, nervous system, ageing and multifactorial heritage.

## INTRODUÇÃO

A memória pode ser caracterizada como a aquisição, o armazenamento e a evocação de informações. Cada um destes processos é importante para a formação da memória, independente da classificação utilizada para avaliá-la. O princípio da investigação sobre os mecanismos da memória data de mais de um século atrás, com Ebbinghaus (Izquierdo & Izquierdo 2004). Apesar da quantidade e complexidade dos processos que envolvem sua formação, usamos praticamente as mesmas regiões do cérebro e mecanismos moleculares semelhantes para a construção de memórias distintas, exceto as áreas de linguagem (Izquierdo 2002).

A aquisição é também denominada aprendizagem, que começa por volta dos 2 a 3 anos de idade. Os seres humanos não são capazes de fazer ou comunicar aquilo que desconhecem, e é através desta importante etapa

que realizamos as tarefas mais comuns do dia-a-dia, como caminhar, comer ou falar. O armazenamento é a consolidação da memória. Nossa memória individual descarta o trivial, ao longo dos anos, perdemos fatos, lembranças ou conhecimentos que não nos interessam. E a evocação de informações retidas na memória é o que chamamos de recordação ou lembrança (Izquierdo 2002).

O déficit de memória associado ao envelhecimento foi descrito pela primeira vez em 1986 pelo NIMH (National Institute of Mental Health), e não é considerada uma condição patológica (Crook *et al.* 1986). A sua definição seria uma diminuição subjetiva ou objetiva da memória, associada ao envelhecimento, e na ausência de déficit mais significativo da memória, que comprometa a independência do indivíduo, de demência, ou de qualquer outra condição clínica ou psicopatológica que pudesse explicar os problemas de memória. Encaixar-

1. Universidade Feevale. Novo Hamburgo, RS, Brasil.

2. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

\* Autor para contato. E-mail: [fabiana.andrade@feevale.br](mailto:fabiana.andrade@feevale.br)

-se-iam nesta classe aqueles indivíduos com um desvio padrão abaixo da média de escores em testes neuropsicológicos padronizados. Embora estes critérios originalmente tenham sido estabelecidos para definir uma população de idade normal, atualmente existem evidências que sugerem que esta condição poderia representar um status intermediário entre o envelhecimento normal e a demência (Parnetti *et al.* 1996).

Há várias classificações em relação aos tipos de memórias formadas durante o processo de armazenamento e consolidação de informações. A memória de trabalho está relacionada à determinação do contexto das informações, da percepção da realidade que nos rodeia e da necessidade de armazenar essas informações. De acordo com sua duração, a memória pode ser classificada como imediata ou tardia. A memória imediata retém informações por alguns minutos, somente o tempo necessário para que a memória tardia se consolide. Já a memória tardia está relacionada à nossa capacidade de manter informações já adquiridas, armazenadas por longos períodos de tempo, de dias a anos (Izquierdo 2002, Yassuda 2006).

A classificação das memórias pode ainda ser feita de acordo com o seu conteúdo, dividindo-se em memórias de procedimento e declarativas. As memórias declarativas ainda se subdividem em memórias semânticas e episódicas, e são relacionadas aos fatos e eventos que vivenciamos, e ao conhecimento adquirido de forma consciente. Desta maneira, a memória semântica está relacionada ao registro de informações lingüísticas, verbais, de conhecimentos gerais, de vocabulário, idioma, significados, sem contexto temporal específico. A memória episódica está relacionada com a capacidade de consolidar informações sobre eventos e fatos ocorridos e situá-los no tempo (Izquierdo 2002, Yassuda 2006). Este tipo de memória pode ser classificada ainda de acordo com dois estilos distintos: visual e verbal. A memória episódica visual está envolvida diretamente na percepção do ambiente, estando relacionada à capacidade de recordar imagens, como símbolos, desenhos, fotos ou outros recursos gráficos. Já a memória episódica verbal consiste na capacidade de armazenar fatos ou eventos (Weschler 2004).

Por fim, a memória de aprendizado verbal analisa a capacidade do indivíduo de armazenar novas informações (Weschler 2004).

Um grande número de fatores ambientais tem sido investigado como potenciais fatores de risco para o déficit de memória. Dentre esses fatores encontram-se os hábitos alimentares, tabagismo, atividade física, nível educacional, além de hábitos de vida (Sabia *et al.* 2009, Ott *et al.* 2004, Benedetti *et al.* 2008, Dik *et al.* 2007, Teruya *et al.* 2009). Além destes fatores externos, com a identificação dos genes presentes no genoma humano, através do Projeto Genoma Humano, existe um interesse crescente de determinar as funções que esses genes apresentam, podendo alguns desses marcadores genéti-

cos contribuir para as diferenças individuais de memória (Nilsson *et al.* 2002).

Polimorfismos genéticos são as diferenças de ocorrência natural e comum entre indivíduos de uma população, podendo ser de diferentes tipos. O tipo mais comum de polimorfismo é a troca de um nucleotídeo no DNA, por outro: esta diferença em um único par de nucleotídeos em determinado gene entre dois ou mais indivíduos é considerado um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP – *single nucleotide polymorphism*). Essas variações, ou SNPs, ocorrem em uma taxa de 1 a cada 1000 pares de bases em indivíduos independentes, e levando-se em conta o tamanho do genoma humano é estimado que existam cerca de 1,8 milhões de SNPs, mas acredita-se que somente cerca de 5 a 10% destas variações estejam associadas a doenças. (revisado por Greenwood & Parassuraman 2003). A maneira mais aceita de denominar um SNP envolve a troca de nucleotídeos em si, além de uma numeração que indica a posição do SNP em relação ao início do gene. Desta maneira, um SNP denominado de T456G em um determinado gene de interesse, se trata de uma troca na 456ª posição do gene, sendo que o nucleotídeo mais comum na população seria o 456T, enquanto o mais raro nesta posição, seria o 456G. Se esta variação ocorre também na proteína, a denominação envolve a troca de aminoácidos, com a correspondente posição na proteína. Assim, um SNP denominado Ser19Trp demonstra que a proteína em questão mais comum na população possui o aminoácido serina na 19ª posição, enquanto a mais rara possui o aminoácido triptofano. O efeito de um SNP sobre a proteína produzida pelo gene em questão varia enormemente, dependendo de fatores como o tipo de troca de nucleotídeo ou aminoácido, e a localização ao longo do gene.

Outros polimorfismos relativamente mais raros são aqueles denominados de inserção/deleção. Para este tipo de variação, a diferença entre indivíduos consiste na ausência de uma determinada sequência de bases no DNA (denominada de alelo “del”, ou “D”), ou na presença desta sequência (denominada de alelo “ins” ou “I”). Finalmente, os VNTRs (*variable number of tandem repeats*) que consistem de variações na qual uma determinada sequência de DNA se repete de duas a várias vezes ao longo do gene. Assim, a denominação deste tipo de variações envolve o número de repetições desta sequência.

O número de trabalhos investigando a participação genética no déficit de memória ainda é escasso na literatura. Provavelmente a explicação para este fato é que existe um interesse maior na influência de genes sobre fenótipos extremos, como a doença de Alzheimer (DA), enquanto características tidas como mais brandas a princípio são negligenciadas. Investigações neste sentido aparecem na literatura somente a partir de 2000, e desde então uma série de trabalhos encontraram associação entre o déficit de memória e a variabilidade

**Tabela 1.** Associação entre escores de memória diminuídos e diferentes alelos dos genes relacionados ao transporte de lipídios no tecido nervoso.

Gene / Alelo relacionado	Frequência (%)	País de origem da população (n)	Associação com diminuição de memória	Tipo de teste	Referência
<b>APOE (E*/E*3/E*4)</b>					
E*4	7,5	Itália (620)	Episódica verbal tardia	Listagem de 12 palavras	de Blasi <i>et al.</i> 2009
E*4	ND	Holanda (1243)	Aprendizado verbal	RAVLT	Dik <i>et al.</i> 2000
E*4	ND	Espanha (58)	Visual tardia	WMS-R, RAVLT	Bartrés-Faz <i>et al.</i> 2001a
E*2	10	Espanha (100)	Episódica	WMS-R, RAVLT	Bartrés-Faz <i>et al.</i> 2001b
E*4	27	Austrália (98)	Orientação, memória, linguagem, práxis, atenção, cálculo, pensamento abstrato e percepção visual	Cambridge Cognition Test	Laws <i>et al.</i> 2002
E*4	ND	Suécia (478) **	Memória de trabalho	Digit Span Task, Names and Faces Task	Reynolds <i>et al.</i> 2006a
E*4	17,6	Noruega (2181)	Episódica	Kendrick Object Learning Test	Lehmann <i>et al.</i> 2006
E*4	17,2	Vietnã (626) **	Verbal	WMS-R	Schultz <i>et al.</i> 2008*
E*4	22%	Países Baixos (749)	Reclamações subjetivas	-	van der Flier <i>et al.</i> 2008
<b>APOCI (ins/del)</b>					
ins	ND	Espanha (58)	Memória verbal	WMS-R, RAVLT	Bartrés-Faz <i>et al.</i> 2001a
ins	23	Espanha (100)	Memória episódica	WMS-R, RAVLT	Bartrés-Faz <i>et al.</i> 2001b

\*População do Vietnã; \*\*Estudo com gêmeos; ND, Informação não disponível; WMS-R, Escala de memória revisada Weschler; RAVLT, Teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey.

em genes relacionados à neurobiologia. Assim, é fundamental que este conhecimento esteja disponível para profissionais da área e, portanto, este trabalho tem o objetivo de realizar uma revisão sistemática dos artigos que investigaram dados sobre a associação de alguma variante genética e escores de memória.

## METODOLOGIA

A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed, utilizando os termos “*memory and genes*”, “*memory and genetics*” e “*memory and polymorphisms*”. Todos os artigos encontrados foram avaliados, e os dados incluídos nesta revisão compreendem resultados de estudos de associação tanto positivos quanto negativos encontrados desde o ano de 2000, ano de publicação do primeiro artigo sobre o tema. O único critério de exclusão utilizado foi a presença de algum tipo de demência na amostra avaliada na investigação em questão. Os resultados foram organizados em tabelas de acordo com o tipo de gene investigado, e estão discutidos ao longo do texto.

A seguir, discute-se a função de cada proteína já associada à memória na literatura, assim como a maneira pela qual a variação no gene correspondente afeta escores de memória em indivíduos sem nenhum tipo de demência declarada.

## GENES RELACIONADOS AO TRANSPORTE DE LIPÍDIOS NO TECIDO NERVOSO

### Gene da apolipoproteína E (APOE)

Nos últimos anos, um grande número de investigações sobre a genética da DA tem sido realizado, e um grande volume de dados aponta para o gene da apolipoproteína E (APOE) como um importante gene de suscetibilidade para a DA (revisado por Rocchi *et al.* 2003). Este polimorfismo já foi estudado em diferentes grupos étnicos e o alelo E\*4 foi determinado como sendo um alelo de suscetibilidade para a DA inclusive em população do Rio Grande do Sul (de Andrade *et al.* 2002).

O motivo fisiológico desta associação ainda não está muito bem compreendido, mas alguns estudos *in vitro* mostraram algumas diferenças entre as diferentes isoformas. A APOE\*3 se liga à proteína tau, prevenindo, provavelmente, a formação de enovelados neurofibrilares, enquanto a APOE\*4 não possui afinidade por essa proteína (Strittmater & Roses 1996). Além disso, APOE\*4 se liga mais facilmente a Aβ, reduzindo sua solubilidade e propiciando a formação das placas senis (Rubinsztein 1995).

A apo E tem como principal função fazer o transporte de lipídios e a manutenção da homeostasia do colesterol, inclusive no tecido nervoso (revisado por Mahley & Rall 2000). O gene da APOE é polimórfico em todas as populações humanas investigadas e mutações de ponto

no éxon quatro originam três alelos denominados *E\*2*, *E\*3* e *E\*4*, que produzem três proteínas diferentes. A diferença entre estas três isoformas deve-se à substituição de aminoácidos que ocorre nos resíduos 112 e 158. Assim sendo, a isoforma mais comum, APOE3, possui cisteína/ arginina nas posições 112 e 158 (respectivamente). A isoforma APOE4 ocorre quando a cisteína do resíduo 112 é substituída por uma arginina e a isoforma APOE2 ocorre quando a arginina da posição 158 é substituída por uma cisteína (Utermann *et al.* 1977).

Muitos estudos que analisam pessoas sem demência têm constatado que o alelo *E\*4* do gene *APOE* está associado com vários déficits cognitivos, particularmente a memória. Análises recentes concluíram que esse alelo está associado com um pior desempenho nos testes de função cognitiva global, memória episódica e funções executivas, em vários estudos (Tab. 1). Apenas um estudo detectou o alelo *E\*2* deste gene como significativamente mais freqüente em casos de déficit de memória. No entanto, provavelmente isso se deve ao fato do mesmo estar associado também com doenças vasculares. Nesse mesmo trabalho, não foi encontrado um aumento na freqüência do alelo *E\*4* para pessoas com déficit de memória (Bartrés-Faz *et al.* 2001b).

#### Gene da apolipoproteína CI (*APOC1*)

A apolipoproteína CI (apo CI) interfere na depuração hepática da apo E, pois tem a capacidade de removê-la de emulsões ricas em triglicerídeos e lipoproteínas (Windler *et al.* 1980, Quarfordt *et al.* 1982). Na circulação, a apo CI é associada com quilomicrons e com as lipoproteínas LDL e VLDL (Poduslo *et al.* 1998).

Porém, a função da apo CI no cérebro ainda não está bem compreendida, mas se sugere que interação similares entre a apo E e a apo CI no metabolismo lipídico do plasma poderiam também ocorrer a nível cerebral (Ki *et al.* 2002). No sistema nervoso central (SNC) o mRNA da apo CI é expresso pelos astrócitos. Em portadores de Alzheimer, essa proteína encontra-se em níveis elevados na região do hipocampo (Petit-Turcotte *et al.* 2001).

Devido a tais informações, o gene que codifica a sua proteína (*APOC1*) vem sendo investigado em alguns estudos como um fator de risco genético para o desenvolvimento de doenças neurológicas. Este gene possui um polimorfismo de inserção/deleção de 4pb (CGTT) localizado na região promotora, cujo alelo de inserção (ou *ins*) já foi associado com DA e déficit de memória em alguns estudos (Tab. 1). No entanto, o número de investigações é ainda muito pequeno.

Como os genes *APOC1* e *APOE* estão localizados no mesmo cluster, alguns autores sugerem que a associação encontrada com a *APOC1* seja devida à sua ligação com o gene *APOE*, e que portanto o efeito real seria devido a este gene (Bartrés-Faz *et al.* 2000, Bartrés-Faz *et al.* 2001a, Serra-Grabulosa *et al.* 2003). No entanto, com relação à DA, algumas investigações já demonstraram que a influência do gene *APOC1* é, ao menos em parte, independente do gene *APOE* (Scacchi *et al.* 1999,

Ki *et al.* 2002, Shi *et al.* 2004). Portanto, um número maior de investigações é necessário para determinar se este gene realmente atua sobre o déficit de memória, se esta possível influência é independente do gene *APOE* também para esta característica.

#### Genes relacionados à serotonina (ou 5-HT)

A serotonina (5-hydroxy-tryptamine, 5-HT) é um dos principais neurotransmissores e neuromoduladores encontrada no SNC, sistema nervoso periférico, plaquetas e nos tecidos neurais entéricos. É secretada por núcleos que se originam na RAPE mediana do tronco encefálico e da medula espinhal. Nos mamíferos, ela é responsável por regular a transmissão neural, desempenhando um papel fundamental no sono, no limiar da dor (como inibidor), na constrição e dilatação vascular, nas dinâmicas da fome/saciedade e da libido (Sanders-Bush *et al.* 2003, Guyton & Hall 2006).

A complexa biologia da 5-HT proporciona a sua implicação em uma variedade de doenças humanas, que variam desde doenças psiquiátricas, como esquizofrenia e depressão, até desordens de personalidade, comportamentais e de ansiedade (Sanders-Bush *et al.* 2003). Este neurotransmissor é também ligado à modulação do humor, e estudos têm relatado que o mecanismo da transmissão deste neurotransmissor parece estar conectado as alterações cognitivas, e principalmente na consolidação da memória de curto e longo prazo (Meneses 1999). As ações da 5-HT são mediadas por pelo menos 15 tipos de receptores distintos que são heterogeneamente distribuídos ao longo dos tecidos nos quais a 5-HT exerce seus efeitos (Hoyer *et al.* 2004).

#### Gene do receptor 5-HT<sub>2A</sub> (*HTR2A*)

O bloqueio da classe de receptores 2A foi associado a um singelo benefício à memória, devido a uma reversão na consolidação desta associada com a disfunção de neurotransmissores (Meneses 2003). Porém, no estudo de Lorke *et al.* (2006) pacientes com DA apresentaram uma redução na expressão deste receptor, resultando em perda neuronal, comparado com indivíduos sem a doença.

Estudos em ratos, voltados para a estimulação deste receptor através de drogas, demonstraram que a estimulação do 5-HT<sub>2A</sub> leva a efeitos prejudiciais na memória a curto e longo prazo (Meneses 2007). Williams *et al.* (2002), em estudos experimentais, sugeriram que este receptor, em primatas, tem papel no desenvolvimento da memória espacial do trabalho.

Em humanos, o polimorfismo His452Tyr do gene do receptor 2A foi associado com o desempenho da memória em dois estudos (Tab. 2), que observaram que o alelo 452Tyr foi relacionado com pior performance da memória episódica verbal tardia. Já com relação ao SNP A-1438G, um estudo com gêmeos observou que homocigotos para o alelo G apresentaram melhor performance para a memória episódica, comparando com a performance de portadores do alelo A (Reynolds *et*

**Tabela 2.** Associação entre escores de memória diminuídos e diferentes alelos dos genes relacionados à serotonina.

Gene / Alelo relacionado	Frequência (%)	País de origem da população (n)	Associação com diminuição de memória	Tipo de teste	Referência
<b>HTR2A</b>					
<b>(His452Tyr)</b>					
452Tyr	ND	Suíça (349)	Verbal e visual tardias*	Listagem de palavras/ RA-VLT modificado	de Quervain <i>et al.</i> 2003
452Tyr	8	Alemanha (133)	Verbal tardia	RAVLT	Wagner <i>et al.</i> 2008
<b>(A-1438G)</b>					
-1438A	37	Suécia (498) ****	Visual tardia	Thurstone's Picture Memory	Reynolds <i>et al.</i> 2006b
<b>(G23996A)</b>					
23996A	21	Suíça (339)	Verbal tardia	Listagem de palavras	Sigmund <i>et al.</i> 2008
<b>(G23595C)</b>					
23595C	20	Suíça (320)	Verbal tardia	Listagem de palavras	Sigmund <i>et al.</i> 2008
<b>(T102C)</b>					
102T/102C**	44	China (216)	Função executiva	WCST	Lane <i>et al.</i> 2008***
NS (T102C)	ND	Polônia (200)	NS	WCST	Wilkosc <i>et al.</i> 2010
<b>5-HTTLPR</b>					
<b>(ins/del)</b>					
del	44	Estados Unidos (154)	Verbal	RAVLT	O'Hara <i>et al.</i> 2007
NS	43 (del)	Reino Unido (750)	NS	ND	Payton <i>et al.</i> 2005
NS	ND	Países Baixos (66)	NS	WMS-R, RAVLT, Rivermead Behavioural Memory Test, Corsi Block-tapping Test	Reneman <i>et al.</i> 2006
<b>VNTR</b>					
alelo 12R	39	Reino Unido (750)	Semântica	ND	Payton <i>et al.</i> 2005

\*Somente em homens; \*\*Associação detectada com heterozigotos; \*\*\*População da China; \*\*\*\*Estudo com gêmeos; ND, Informação não disponível.

*al.* 2006b). Além disto, dois outros SNPs (A23996G, ou rs9526240, e C23595G ou rs9534496) foram associados com melhor desempenho da memória episódica verbal tardia (Tab. 2).

Recentemente, um polimorfismo silencioso neste gene foi identificado, definido como uma troca do nucleotídeo T para C na posição 102. Este SNP comum ocorre dentro da população em uma frequência de aproximadamente 50% dos alelos e, apesar de não resultar na alteração da sequência de aminoácidos na proteína, é a variante mais amplamente analisada em estudos de associação, com relação a doenças ligadas ao sistema serotoninérgico. Recentemente foram desenvolvidos ensaios para determinar o efeito do alelo C e do alelo T sobre a expressão do RNA<sub>m</sub>. Observou-se que a expressão do alelo C foi menor se comparada com o alelo a expressão do alelo T, o que pode contribuir com déficit de expressão do receptor naqueles indivíduos portadores do alelo C (Polesskaya & Sokolov 2002). No entanto, até o presente momento, poucos estudos têm buscado avaliar a influência deste polimorfismo sobre a memória, com resultados ainda conflitantes (Tab. 2).

#### Gene do transportador de 5-HT (5-HTT)

A regulação do sistema serotoninérgico nos neurônios é realizada pelo transportador da serotonina (5-HTT), que age na regulação sináptica das transmissões neuronais (Meltzer *et al.* 1998). Um polimorfismo da região promotora deste gene é caracterizado por uma inserção/deleção de 44pb (GenBank, NCBI 2010). O alelo curto (ou "short") é denominado "s" ou D e o alelo longo (ou "long"), denominado "l" ou I. Estudos *in vitro* com células humanas, e em primatas não humanos, têm indicado que este polimorfismo leva a uma redução na expressão deste transportador, e que os portadores do alelo *del* possuem maior tendência a depressão e a ansiedade (Bennett *et al.* 2002), especialmente depois de períodos de estresse e adversidades (Caspi *et al.* 2003). Esta variante já foi também relacionada a escores de memória verbal, embora estes dados ainda sejam controversos (Tab. 2). Neste mesmo gene, outro polimorfismo do tipo VNTR foi associado com rápido declínio cognitivo e memória semântica (Tab. 2).

**Tabela 3.** Associação entre escores de memória diminuídos e diferentes alelos de genes relacionados à dopamina.

Gene / Alelo relacionado	Frequência (%)	País de origem da população (n)	Associação com diminuição de memória	Tipo de teste	Referência
<b>COMT (Val158Met)</b>					
158Met	52	Estados Unidos (163)	Verbal tardia	WMS-R	O'Hara <i>et al.</i> 2006
158Val	45	Suécia (286)	Episódica e semântica	Vários	de Frias <i>et al.</i> 2004
158Val	60	Estados Unidos (402)	Memória de trabalho	<i>Letter-Number Sequencing</i>	Bruder <i>et al.</i> 2005
158Val	48,5	Estados Unidos (189)	Episódica (associativa)	<i>Memory for Names</i> – subteste revisado de Woodcock-Johnson	Raz <i>et al.</i> 2009
158Val	ND	Polônia (200)	Memória de trabalho	WCST	Wilkosc <i>et al.</i> 2010
158Val / 158Val	ND	Estados Unidos (1014)	Memória de trabalho	N-back	Diaz-Asper <i>et al.</i> 2008
158Val / 158Val	53	Espanha (521)	Memória de trabalho	<i>Letter-Number Sequencing</i>	Aguilera <i>et al.</i> 2008
158Val/158Val e Met/158Met	21 e 27	Escócia (460)	Verbal	WMS-R	Harris <i>et al.</i> 2005
NS	ND	Inglaterra (5037)	NS	ND	Barnett <i>et al.</i> 2009
NS	53,6 (Val)/ 46,4(Met)	Reino Unido (291)	NS	N-back	Blanchard <i>et al.</i> 2011
<b>DAT1 (VNTR)</b>					
9R	35,5	Itália (62)	Memória de trabalho	<i>N-back</i> + RM	Bertolino <i>et al.</i> 2006
10R	ND	Suécia (29)	Memória de trabalho visuoespacial	Treinamento com tarefas	Brehmer <i>et al.</i> 2009
NS	28,5(9R)/ 71,5(10R)	Hungria (120)	NS	WCST	Szekeress <i>et al.</i> 2004
NS	ND	Reino Unido (291)	NS	N-back	Blanchard <i>et al.</i> 2011

ND, Informação não disponível; NS, Associação não significante; RM, Ressonância magnética; RAVLT, Teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; WMS-R, Escala de memória revisada Weschler

### Genes relacionados à dopamina

A dopamina é uma das principais catecolaminas encontradas no SNC. Possui múltiplas funções, atuando na regulação endócrina e de atividades motoras, e no sistema de recompensa. Atua ainda sobre emoções, e mais recentemente descobriu-se sua atuação sobre a função cognitiva. Alterações na neurotransmissão da dopamina também têm sido relacionadas a severas disfunções cerebrais, como a doença de Parkinson e a esquizofrenia (Jaber *et al.* 1996, Bäckman *et al.* 2006).

Em relação aos seus efeitos sobre a cognição, a modulação dopaminérgica é relacionada à memória do trabalho, através de sua atuação no córtex pré-frontal. Sua ação pode ser inativada através de diferentes mecanismos, incluindo a sua metilação pela enzima catechol-O-methyltransferase (COMT) e a sua recaptação pelo transportador da dopamina (DAT) (Bertolino *et al.* 2006). Assim como a serotonina, a dopamina também possui uma família de receptores, que auxiliam na sua atuação no cérebro (Jaber *et al.* 1996).

### Gene da enzima catecol-O-metiltransferase (COMT) e do transportador de dopamina (DAT)

A enzima COMT é relacionada com alterações cognitivas e a memória, devido ao seu papel no metabolismo

do neurotransmissor dopamina, pois está diretamente envolvida com a degradação de dopamina no córtex pré-frontal (Chen *et al.* 2004).

O gene *COMT* está localizado no cromossomo 22q11, e variações neste locus vêm sendo consideradas como fatores de risco para doenças como a esquizofrenia e a ansiedade. O polimorfismo no códon 158 é um dos mais estudados, e trata-se da substituição do aminoácido valina por uma metionina (Val158Met). O alelo Met tem sido relacionado com diminuição da atividade enzimática da COMT, resultando no aumento de dopamina sináptica (Chen *et al.* 2004, O'Hara *et al.* 2006).

Este polimorfismo foi relacionado por diversos estudos com a performance da memória episódica e de trabalho, embora os resultados sejam conflitantes. Contudo, alguns estudos não têm observado nenhuma influência isolada deste polimorfismo sobre a memória dificultando ainda o entendimento do papel da *COMT* sobre esta característica (Tab. 3).

Alfimova *et al.* (2007) analisaram indivíduos russos para 2 polimorfismos diferentes relacionados a dopamina, um SNP do gene *COMT* (Val158Met) e outro do gene *DRD4* (G-809A). Observaram que os indivíduos homocigotos para o alelo 158Val e também para o alelo -809G apresentaram melhor performance para a memória de trabalho do que indivíduos 158Met158Met /-809A-809A.

**Tabela 4.** Associação entre escores de memória diminuídos e diferentes alelos dos genes de receptores de dopamina.

Gene / Alelo relacionado	Frequência (%)	País de origem da população (n)	Associação com diminuição de memória	Tipo de teste	Referência
<b>DRD1 (A-48G)</b>					
-48G	87	China (216)	Função executiva	WCST	Lane et al. 2008*
-48G/-48G	59	Polônia (138)	Memória de trabalho	WCST	Rybakowski et al. 2005
-48A/-48A**	ND	Polônia (200)	Memória de trabalho	WCST	Wilkosc et al. 2010
-48G/-48G***	ND	Polônia (200)	Memória de trabalho	WCST	Wilkosc et al. 2010
<b>DRD3 (Ser9Gly)</b>					
9Ser/9Gly†	31	China (216)	Função executiva	WCST	Lane et al. 2008*
9Ser	73	Hungria (120)	Memória de trabalho	WCST	Szekeres et al. 2004
NS	68(Ser)/32(Gly)	Polônia (138)	NS	WCST	Rybakowski et al. 2005
NS	ND	Polônia (200)	NS	WCST	Wilkosc et al. 2010
<b>DRD4 (T-521C)</b>					
-521T/-521T**	ND	Polônia (200)	Memória de trabalho	WCST	Wilkosc et al. 2010
-521T/-521C***, †	ND	Polônia (200)	Memória de trabalho	WCST	Wilkosc et al. 2010
NS	45(C)/ 55(T)	Polônia (138)	NS	WCST	Rybakowski et al. 2005

\*População da China; \*\*Somente em homens; \*\*\*Somente em mulheres; †Associação detectada com heterozigotos; ND, Informação não disponível; NS, Associação não significativa; RAVLT, Teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; WMS-R, Escala de memória revisada.

O transportador de dopamina é codificado pelo gene *DAT*, que possui um polimorfismo VNTR em sua região 3'. Os alelos mais comuns deste polimorfismo são os de 9 e de 10 repetições (Vanderbergh et al. 1992), sendo que o alelo de 9 repetições tem sido associado ao aumento da expressão gênica do transportador, e conseqüentemente ao aumento de dopamina no espaço extracelular (VanNess et al. 2005). Frequentemente os estudos com este polimorfismo do gene *DAT*, estão ligados a avaliação da memória a partir do envolvimento de imagens obtidas por ressonância magnética. Com esses dados é possível observar se há ou não ativação de regiões cerebrais quando ocorre a aplicação de testes para avaliação cognitiva e da memória. Resultados utilizando estas técnicas ainda são conflitantes, e o único estudo de associação que utilizou somente testes neuropsicológicos não detectou nenhuma influência deste polimorfismo sobre a memória (Tab. 3).

#### Genes dos receptores da dopamina

O receptor D1 (DRD1) possui papel importante na ativação da cognição na região pré-frontal do córtex cerebral, usualmente relacionada a memória de trabalho. Ainda são escassos os trabalhos que avaliam polimorfismos deste gene em relação a memória humana, contudo associações significantes tem sido encontradas em populações caucasianas e orientais (Tab. 4). Wilkosc et al. (2010) demonstraram diferenças quanto a influência do SNP A-48G na performance da memória de acordo com o sexo. Mulheres homozigotas para o alelo -48A, obtiveram piores escores em um dos domínios do teste WCST, enquanto que homens homozigotos para o alelo -48G, apresentaram pior performance no mesmo teste.

Em relação ao receptor D2 (DRD2), estudos indicam sua influência em diversas desordens do SNC, como a doença de Parkinson, a esquizofrenia e o vício em drogas. Alguns trabalhos com ratos, bem como em humanos, tem demonstrado a influência deste receptor sobre a memória de trabalho (revisado por Zhang et al. 2007).

Porém, ainda não há trabalhos que avaliam polimorfismos localizados neste gene, e sua possível influência isolada sobre tarefas cognitivas e a memória, em indivíduos saudáveis. Alguns trabalhos, contudo, demonstraram que polimorfismos deste gene, interagem com polimorfismos do gene *COMT* e influenciam o funcionamento da memória de trabalho (Xu et al. 2007, Gosso et al. 2008).

Outro receptor da dopamina relacionado à memória, ao aprendizado e à cognição, é denominado de D3 (DRD3), e um polimorfismo neste gene (Ser9Gly) já foi relacionado ao desempenho da memória (Tab. 4), embora alguns autores não tenham detectado nenhuma associação.

O receptor D4 (DRD4) foi investigado por poucos estudos, todavia, o estudo de Zhang et al. (2004) observou em ratos, um importante papel deste receptor na memória de trabalho. O polimorfismo C-152T do gene *DRD4* foi investigado por Rybakowski et al. (2005) e por Wilkosc et al. (2010), na tentativa de observar alguma influência sobre a memória. Somente Wilkosc et al. (2010) observaram em um dos domínios do teste WCST, que homens homozigotos para o alelo -152T tiveram pior performance, porém mulheres com o mesmo genótipo apresentaram melhor performance do que heterozigotas.

#### GENES RELACIONADOS A OUTRAS FUNÇÕES

##### Gene do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF)

Outro gene candidato com possível influência sobre a memória codifica um fator neurotrófico derivado do cérebro, ou BDNF. Esta proteína é necessária à sobrevivência e desenvolvimento do sistema nervoso, sendo importante na modulação da atividade e plasticidade sináptica entre os neurônios. Esse fator é produzido em todo o cérebro, principalmente pelo córtex pré-fron-

**Tabela 5.** Associação entre escores de memória diminuídos e diferentes alelos dos genes relacionados a outras funções.

Gene / Alelo relacionado	Frequência (%)	País de origem da população (n)	Associação com diminuição de memória	Tipo de teste	Referência
<b><i>BDNF</i></b>					
<b>(Val66Met)</b>					
66Met	19	Estados Unidos (75)	Episódica	WMS-R, Califórnia verbal learning test, WCST	Egan <i>et al.</i> 2003
66Met	28,6	Estados Unidos (28)	Episódica	RM + questionário memória declarativa	Hariri <i>et al.</i> 2003
66Met	10	Polônia (54)	Memória de trabalho	WCST	Rybakowski <i>et al.</i> 2003
NS	15	Estados Unidos (63)	NS	WMS-R, Verbal Paired Associated Learning Test	Strauss <i>et al.</i> 2004
66Met	17	Grã-Bretanha (114)	Episódica	WMS-R	Dempster <i>et al.</i> 2005
66Met	19	Inglaterra (722)	Verbal imediata e tardia; memória semântica	ND	Miyajima <i>et al.</i> 2007
66Met	27	Estados Unidos (48)	Verbal	ND	Goldberg <i>et al.</i> 2007
66Met	20	Estados Unidos (437)	Verbal e visual	WMS-R, RAVLT	Ho <i>et al.</i> 2006
<b><i>ECA</i></b>					
<b>(ins/Del)</b>					
del	62	Reino Unido (148)	Verbal imediata e tardia	Listagem de palavras (CE-RAD)	Stewart <i>et al.</i> 2004*
del	ND	Espanha (58)	Redução da função do lobo frontal	WMS-R, RAVLT, <i>Tower of Hanoi test e Trail Making Test</i>	Bartrés-Faz <i>et al.</i> 2001a

\* População afro-caribenha; ND, Informação não disponível; NS, Associação não significativa; RM, Ressonância magnética; WMS-R, Escala de memória revisada Weschler; RAVLT, Teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey; WCST, Wisconsin Card Sorting Test.

tal e pelo hipocampo (Ho *et al.* 2006). A variação de concentração e secreção desse fator neurotrófico pode contribuir em alguma diferença individual das funções cognitivas em adultos mais velhos. Por esse fato, a variabilidade desse gene tem sido avaliada em aprendizado e memória (revisado por Erickson *et al.* 2008).

O gene *BDNF* apresenta um polimorfismo na região 5' pro-*BDNF*, que codifica o precursor peptídico (pro-*BDNF*) que é proteoliticamente clivado na forma madura dessa proteína. Esse polimorfismo, descrito pela primeira vez em 2003 por Egan *et al.* (2003), ocasiona a substituição não conservativa de um aminoácido valina por um aminoácido metionina no códon 66 (val66met). O polimorfismo val66met não afeta a função da proteína madura, mas altera drasticamente o empacotamento e o tráfico intracelular do pro-*BDNF* e a regulação da secreção da proteína madura (Yamada & Nabeshima 2004).

Recentemente, pesquisadores começaram a descrever a distribuição do alelo 66met em diferentes populações. A maioria das investigações com este polimorfismo encontrou uma associação significativa entre o alelo 66Met e piores escores em testes de memória (Tab. 5). Já o estudo de Strauss *et al.* (2004), que analisou jovens com histórico de transtorno de humor infantil em uma população do Canadá, verificou que esse polimorfismo não apresentava relação com uma pior memória declarativa. No entanto, os autores discutem que esse resultado pode ter sido influenciado pelo pequeno tamanho amostral.

#### *Gene da enzima conversora de angiotensina (ECA)*

Nos últimos anos, o Sistema Renina-Angiotensina tem sido muito pesquisado com relação ao seu papel no cérebro, sendo que alguns estudos demonstram que existe uma interferência desse sistema na modulação da memória. Essa função estaria relacionada à Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), considerada a enzima chave desse sistema, à Angiotensina II e a seus metabólitos como a Angiotensina IV. A ECA é responsável por converter a angiotensina I em angiotensina II, que age como um neurotransmissor não clássico, ativando neurônios, além de agir como vasopressor. Além disto, a Angiotensina II também pode ser convertida em Angiotensina IV, a qual possui importante papel na memória e aprendizagem, pois sua estimulação potencializa a liberação de acetilcolina no hipocampo (Phillips & de Oliveira 2008). Desta maneira, aparentemente altos níveis de ECA ocasionariam maiores níveis de Ang II, e consequentemente de Ang IV, o que a princípio seria benéfico para a memória.

O polimorfismo mais investigado do gene *ECA* trata-se de uma inserção/deleção de 287pb no intron 16 (Rigat *et al.* 1990), e a presença do alelo *del* está ligada à atividade aumentada de ECA (Bartrés-Faz *et al.* 2000), o que a princípio seria benéfico para a neurobiologia.

Ainda assim, existe uma grande contradição quando se investiga o papel do polimorfismo ins/del do gene *ECA* sobre a DA e demência, com investigações apontando tanto o alelo I (Alvarez *et al.* 1999, Kölsch *et al.* 2005) quanto o alelo D como alelo de suscetibilidade (Helbecque *et al.* 2009, Schjeide *et al.* 2009). Esta mesma contradição é encontrada quando o papel deste poli-

morfismo é avaliado sobre a cognição e a memória em indivíduos sem demência (Tab. 5).

Uma vez que outras investigações não têm sido capazes de demonstrar a influência do genótipo da *ECA* sobre a cognição (Yip *et al.* 2002, Harrap *et al.* 2003), e que o alelo *ins* tem sido também relacionado com risco de demência, aparentemente o papel deste polimorfismo sobre a neurobiologia ainda permanece indeterminado.

## DIREÇÕES FUTURAS E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Alguns genes de suscetibilidade relacionados à síntese e ao funcionamento de hormônios femininos têm sido relacionados, embora ainda de maneira inconsistente, ao funcionamento cognitivo e suas alterações após o período da menopausa (Meyer *et al.* 2003). Somente um estudo investigou a influência de polimorfismos genéticos, relacionados ao hormônio estrogênio e seus receptores, sobre a função cognitiva ou a memória. Kravitz *et al.* (2006) analisaram diversos genes e polimorfismos, através de uma amostra com mulheres caucasianas, afro-americanas, chinesas e japonesas. Observou-se que há diferenças nas respostas envolvendo a cognição, entre estas mulheres de etnias diferentes, de acordo com o perfil genético analisado.

Dentre os diferentes receptores de serotonina, o de tipo 1A apresenta grande interesse, pois está presente em altas concentrações no sistema límbico (Buhot *et al.* 2000) e no hipocampo (Press *et al.* 1989). Este receptor ainda está envolvido em algumas patologias, como a esquizofrenia (Sumiyoshi *et al.* 2001) e DA (Meneses 1999), além da relação com drogas antipsicóticas (Meltzer 1999). Yasuno *et al.* (2003), utilizando tomografia, concluíram que há uma correlação negativa significativa entre a função da memória verbal e os receptores 1A da serotonina no hipocampo. Foi detectado um polimorfismo na região promotora (C-1018G) do gene do receptor 5HT1A (Wu & Comings 1999), mas poucos trabalhos tem estudado este polimorfismo. David *et al.* (2005), em uma população britânica, não encontraram relação entre este SNP e a funcionalidade deste mesmo receptor.

Com a conclusão do projeto Genoma Humano e as facilidades metodológicas que o mesmo gerou, as investigações de características multifatoriais em geral vem apresentando um crescimento acelerado. No entanto, apesar do grande número de trabalhos publicados, uma série de perguntas permanece em aberto, e estão relacionadas com informações de populações ainda inexploradas e com a investigação de interações gene x gene, e interações gene x ambiente.

Enquanto é pouco provável que os genes relacionados a uma característica multifatorial mudem drasticamente de acordo com o grupo étnico, a magnitude de cada fator genético pode ser diferente, devido às interações com outros genes relacionados, cujas frequências alélicas são diferentes entre populações com perfis genéti-

cos distintos. Desta maneira, torna-se necessário que a influência de diferentes contextos genéticos sobre a modulação da memória seja testada em populações brasileiras, uma vez que se espera que cada população tenha um perfil genético de risco distinto. Isto é verdadeiro especialmente quando se trata de nossa população, que é única no mundo no que concerne à sua formação étnica (Salzano & Bortolini 2002, Suarez-Kurtz 2005). Assim, além da necessidade de o efeito genético individual ser investigado, ainda será imprescindível que o papel de um conjunto de marcadores genéticos seja avaliado, uma vez que um estudo de associação simples detecta o papel de somente um dentre vários fatores.

Uma vez que esteja estabelecido o conjunto de marcadores genéticos associado ao maior risco de déficit de memória na população brasileira, haverá ainda a necessidade de se investigar de que maneira portadores deste perfil genético respondem a diferentes influências ambientais. Se cuidadosamente empreendida, esta abordagem poderá ser aplicada no futuro para a modificação precoce de fatores ambientais que em um determinado indivíduo levaria ao déficit de memória. Portanto, este campo de pesquisa abre possibilidades de intervenções personalizadas, que serão mais eficazes tanto para o indivíduo alvo, como para a saúde pública como um todo, diminuindo a chance de ocorrerem efeitos danosos para saúde mental, assim como os gastos que estes problemas geram para o estado.

## REFERÊNCIAS

- AGUILERA, M., BARRANTES-VIDAL, N., ARIAS, B., MOYA, J., VILLA, H., IBÁÑEZ, M.I., RUIPÉREZ, M.A., ORTET, G. & FAÑANÁS, L. 2008. Putative role of the COMT gene polymorphism (Val158Met) on verbal working memory functioning in a healthy population. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics*, 147B(6): 898-902.
- ALFIMOVA, M.V., GOLIMBET, V.E., GRITSENKO, I.K., LEZHEIKO, T.V., ABRAMOVA, L.I., STRELTSOVA, M.A., KHLOPINA, I.V. & EBSTEIN, R. 2007. Interaction of dopamine system genes and cognitive functions in patients with schizophrenia and their relatives and in healthy subjects from the general population. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 37(7): 643-650.
- ALVAREZ, R., ALVAREZ, V., LAHOZ, C.H., MARTÍNEZ, C., PEÑA, J., SÁNCHEZ, J.M., GUIASOLA, L.M., SALAS-PUIG, J., MORÍS, G., VIDAL, J.A., RIBACOBIA, R., MENES, B.B., URÍA, D. & COTO, E. 1999. Angiotensin converting enzyme and endothelial nitric oxide synthase DNA polymorphism and late onset alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 67(6): 733-736.
- BÄCKMAN, L., NYBERG, L., LINDENBERGER, U., LI, S.C. & FARDE, L. 2006. The correlative triad among aging, dopamine, and cognition: current status and future prospects. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30(6): 791-807.
- BARNETT, J.H., HERON, J., GOLDMAN, D., JONES, P.B. & XU, K. 2009. Effects of catechol-O-methyltransferase on normal variation in the cognitive function of children. *The American Journal of Psychiatry*, 166(8): 909-916.
- BARTRÉS-FAZ, D., JUNQUE, C., CLEMENTE, I.C., LÓPEZ-ALOMAR, A., VALVENY, N., LÓPEZ-GUILLÉN, A., LÓPEZ, T., CUBELLS, M.J. & MORAL, P. 2000. Angiotensin I converting enzyme polymorphism in humans with age-associated memory impairment: relationship with cognitive performance. *Neuroscience Letters*, 290(3): 177-180.

- BATRÉS-FAZ, D., JUNQUÉ, C., CLEMENTE, I.C., SERRA-GRABULOSA, J.M., GUARDIÀ, J., LÓPEZ-ALOMAR, A., SÁNCHEZ-ALDEGUER, J., MERCADER, J.M., BARGALLÓ, N., OLONDO, M. & MORAL, P. 2001A. MRI and genetic correlates of cognitive function in elders with memory impairment. *Neurobiology of Aging*, 22(3): 449-459.
- BATRÉS-FAZ, D., CLEMENTE, I.C., JUNQUÉ, C., VALVENY, N., LÓPEZ-ALOMAR, A., SÁNCHEZ-ALDEGUER, J., LÓPEZ-GUILLEN, A. & MORAL, P. 2001B. *APOE* and *APOC1* genetic polymorphisms in age-associated memory impairment. *Neurogenetics*, 3(4): 215-219.
- BENEDETTI, T.R.B., BORGES, L.J., PETROSKI, E.L. & GONÇALVES, L.H.T. 2008. Atividade física e estado de saúde mental de idosos. *Revista de Saúde Pública*, 42(2): 302-307.
- BENNETT, A.J., LESCH, K.P., HEILS, A., LONG, J.C., LORENZ, J.G., SHOAF, S.E., CHAMPOUX, M., SUOMI, S.J., LINNOILA, M.V. & HIGLEY, J.D. 2002. Early experience and serotonin transporter gene variation interact to influence primate CNS function. *Molecular Psychiatry*, 7(1): 118-122.
- BERTOLINO, A., BLASI, G., LATORRE, V., RUBINO, V., RAMPINO, A., SINIBALDI, L., CAFORIO, G., PETRUZZELLA, V., PIZZUTI, A., SCARABINO, T., NARDINI, M., WEINBERGER, D.R. & DALLAPICCOLA, B. 2006. Additive effects of genetic variation in dopamine regulating genes on working memory cortical activity in human brain. *The Journal of Neuroscience*, 26(15): 3918-3922.
- BLANCHARD, M.M., CHAMBERLAIN, S.R., ROISER, J., ROBBINS T.W., MÜLLER, U. 2011. Effects of two dopamine-modulating genes (*DAT1* 9/10 and *COMT* Val/Met) on n-back working memory performance in healthy volunteers. *Psychological Medicine*, 41(3): 611-618.
- BREHMER, Y., WESTERBERG, H., BELLANDER, M., FÜRTH, D., KARLSSON, S. & BÄCKMAN, L. 2009. Working memory plasticity modulated by dopamine transporter genotype. *Neuroscience Letters*, 467(2): 117-120.
- BRUDER, G.E., KEILP, J.G., XU, H., SHIKHMAN, M., SCHORI, E., GORMAN, J.M. & GILLIAM, T.C. 2005. Catechol-O-methyltransferase (*COMT*) genotypes and working memory: associations with differing cognitive operations. *Biological Psychiatry*, 58(11): 901-907.
- BUHOT, M.C., MARTIN, S. & SEGU, L. 2000. Role of serotonin in memory impairment. *Annals of Medicine*, 32(3): 210-221.
- CASPI, A., SUGDEN, K., MOFFITT, T.E., TAYLOR, A., CRAIG, I.W., HARRINGTON, H., MCCLAY, J., MILL, J., MARTIN, J., BRAITHWAITE, A. & POULTON, R. 2003. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631): 386-389.
- CHEN, J., LIPSKA, B.K., HALIM, N., MA, Q.D., MATSUMOTO, M., MELHEM, S., KOLACHANA, B.S., HYDE, T.M., HERMAN, M.M., APUD, J., EGAN, M.F., KLEINMAN, J.E. & WEINBERGER, D.R. 2004. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (*COMT*): effects on mRNA, protein, enzyme activity in postmortem human brain. *American Journal of Human Genetics*, 75(5): 807-821.
- CROOK, T., BARTUS, R.T., FERRIS, S.H., WHITEHOUSE, P., COHEN, G.D. & GERSHON, S. 1986. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change-report of a National Institute of Mental Health work group. *Developmental Neuropsychology*, 2(4): 261-276.
- DAVID, S.P., MURTHY, N.V., RABINER, E.A., MUNAFÓ, M.R., JOHNSTONE, E.C., JACOB, R., WALTON, R.T. & GRASBY, P.M. 2005. A functional genetic variation of the serotonin (5-HT) transporter affects 5-HT1A receptor binding in humans. *The Journal of Neuroscience*, 25(10): 2586-2590.
- DE ANDRADE, F.M., EWALD, G.M., SALZANO, F.M. & HUTZ, M.H. 2002. Lipoprotein lipase and *APOE*/*APOC-I*/*APOC-II* gene cluster diversity in native Brazilian populations. *American Journal of Human Biology*, 14(4): 511-518.
- DE BLASI, S., MONTESANTO, A., MARTINO, C., DATO, S., DE RANGO, F., BRUNI, A.C., MARI, V., FERACO, E. & PASSARINO, G. 2009. *APOE* polymorphism affects episodic memory among non demented elderly subjects. *Experimental Gerontology*, 44(3): 224-227.
- DE FRIAS, C.M., ANNERBRINK, K., WESTBERG, L., ERIKSSON, E., ADOLFSSON, R. & NILSSON, L.G. 2004. *COMT* gene polymorphism is associated with declarative memory in adulthood and old age. *Behavior Genetics*, 34(5): 533-539.
- DE QUERVAIN, D.J., HENKE, K., AERNI, A., COLUCCIA, D., WOLLMER, M.A., HOCK, C., NITSCH, R.M. & PAPASSOTIROPOULOS, A. 2003. A functional genetic variation of the 5-HT2a receptor affects human memory. *Nature Neuroscience*, 6(11): 1141-1142.
- DEMPSTER, E., TOULOPOULOU, T., MCDONALD, C., BRAMON, E., WALSHE, M., FILBEY, F., WICKHAM, H., SHAM, P.C., MURRAY, R.M. & COLLIER, D.A. 2005. Association between *BDNF* val(66) met genotype and episodic memory. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics*, 134B(1): 73-75.
- DIAS-ASPER, C.M., GOLDBERG, T.E., KOLACHANA, B.S., STRAUB, R.E., EGAN, M.F. & WEINBERGER, D.R. 2008. Genetic variation in catechol-O-methyltransferase: effects on working memory in schizophrenic patients, their siblings, and healthy controls. *Biological Psychiatry*, 63(1): 72-79.
- DIK, M.G., JONKER, C., BOUTER, L.M., GEERLINGS, M.I., VAN KAMP, G.J. & DEEG, D.J. 2000. *APOE*-[epsilon]4 is associated with memory decline in cognitively impaired elderly. *Neurology*, 54(7): 1492-1497.
- DIK, M.G., JONKER, C., COMIJS, H.C., DEEG, D.J., KOK, A., YAFFE, K. & PENNING, B.W. 2007. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. *Diabetes Care*, 30(10): 2655-2660.
- EGAN, M.F., KOJIMA, M., CALLICOTT, J.H., GOLDBERG, T.E., KOLACHANA, B.S., BERTOLINO, A., ZAITSEV, E., GOLD, B., GOLDMAN, D., DEAN, M., LU, B. & WEINBERGER, D.R. 2003. The *BDNF* val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of *BDNF* and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112(2): 257-269.
- ERICKSON, K.I., KIM, J.S., SUEVER, B.L., VOSS, M.W., FRANCIS, B.M. & KRAMER, A.F. 2008. Genetic contributions to age-related decline in executive function: a 10-year longitudinal study of *COMT* and *BDNF* polymorphisms. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2: 11.
- NACIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (NCBI). 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acesso em: ??????
- GOLDBERG, T.E., IUDICELLO, J., RUSSO, C., ELVEVÅG, B., STRAUB, R., EGAN, M.F. & WEINBERGER, D.R. 2008. *BDNF* Val<sup>66</sup>Met polymorphism significantly affects *d'* in verbal recognition memory at short and long delays. *Biological Psychology*, 77(1): 20-24.
- GOSSO, M.F., DE GEUS, E.J., POLDERMAN, T.J., BOOMSMA, D.I., HEUTINK, P. & POSTHUMA, D. 2008. Catechol O-methyl transferase and dopamine D2 receptor gene polymorphisms: evidence of positive heterosis and gene-gene interaction on working memory functioning. *European Journal of Human Genetics*, 16(9): 1075-1082.
- GREENWOOD, P.M. & PARASURAMAN, R. 2003. Normal Genetic Variation, Cognition, and Aging. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 2(4): 278-306.
- GUYTON, A.C. & HALL, J.E. 2006. *Tratado de fisiologia médica*. 11ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan.
- HARIRI, A.R., GOLDBERG, T.E., MATTAY, V.S., KOLACHANA, B.S., CALLICOTT, J.H., EGAN, M.F. & WEINBERGER, D.R. 2003. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *The Journal of Neuroscience*, 23(17): 6690-6694.
- HARRAP, S.B., TZOURIO, C., CAMBIEN, F., POIRIER, O., RAOUX, S., CHALMERS, J., CHAPMAN, N., COLMAN, S., LEGUENNEC, S., MACMAHON, S., NEAL, B., OHKUBO, T. & WOODWARD, M. 2003. The ACE gene I/D polymorphism is not associated with the blood pressure and cardiovascular benefits of ACE inhibition. *Hypertension*, 42(3): 297-303.

- HARRIS, S.E., WRIGHT, A.F., HAYWARD, C., STARR, J.M., WHALLEY, L.J. & DEARY, I.J. 2005. The functional COMT polymorphism, Val158Met, is associated with logical memory and personality trait intellect/imagination in a cohort of healthy 79 year olds. *Neuroscience Letters*, 385(1): 1-6.
- HELBEQUE, N., CODRON, V., COTTEL, D. & AMOUYEL, P. 2009. An age effect on the association of common variants of ACE with Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 461(2): 181-184.
- HO, B.C., MILEV, P., O'LEARY, D.S., LIBRANT, A., ANDREASEN, N.C. & WASSINK, T.H. 2006. Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor val66met gene polymorphism in patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Archives of General Psychiatry*, 63(7): 731-740.
- HOYER, D., CLARKE, D.E., FOZARD, J.R., HARTIG, P.R., MARTÍN, G.R., MYLECHARANE, E.J., SAXENA, P.R. & HUMPHREY, P.P.A. 2004. International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacological Reviews*, 46(2): 157-203.
- IZQUIERDO, I. 2002. *Memória*. 1ª Edição. Porto Alegre: Editora Artmed.
- IZQUIERDO, I. & IZQUIERDO, L.A. 2004. Neurobiologia da memória. In: KAPCZINSKI, F., QUEVEDO, J. & IZQUIERDO, I. (Eds.) *Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos*. 2ª Edição. Porto Alegre: Editora Artmed. p. 367-377.
- JABER, M., ROBINSON, S.W., MISSALE, C. & CARON, M.G. 1996. Dopamine receptors and brain function. *Neuropharmacology*, 35(11): 1503-1519.
- KI, C.S., NA, D.L., KIM, D.K., KIM, H.J. & KIM, J.W. 2002. Genetic association of an apolipoprotein C-I (APOC1) gene polymorphism with late-onset Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 319(2): 75-78.
- KÖLSCH, H., JESSEN, F., FREYMAN, N., KREIS, M., HENTSCHEL, F., MAIER, W. & HEUN, R. 2005. ACE I/D polymorphism is a risk factor of Alzheimer's disease but not of vascular dementia. *Neuroscience Letters*, 377(1): 37-39.
- KRAVITZ, H.M., MEYER, P.M., SEEMAN, T.E., GREENDALE, G.A. & SOWERS, M.R. 2006. Cognitive functioning and sex steroid hormone gene polymorphism in women at midlife. *The American Journal of Medicine*, 119(9 Suppl 1): S94-S102.
- LANE, H.Y., LIU, Y.C., HUANG, C.L., HSIEH, C.L., CHANG, Y.L., CHANG, L., CHANG, Y.C. & CHANG, W.H. 2008. Prefrontal executive function and D1, D3, 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>6</sub> receptor gene variations in healthy adults. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 33(1): 47-53.
- LAWS, S.M., CLARNETTE, R.M., TADDEI, K., MARTINS, G., PATON, A., HALLMAYER, J., ALMEIDA, O.P., GROTH, D.M., GANDY, S.E., FÖRSTL, H. & MARTINS, R.N. 2002. APOE-ε4 and APOE-491A polymorphisms in individuals with subjective memory loss. *Molecular Psychiatry*, 7(7): 768-775.
- LEHMANN, D.J., REFSUM, H., NURK, E., WARDEN, D.R., TELL, G.S., VOLLSET, S.E., ENGEDAL, K., NYGAARD, H.A. & SMITH, A.D. 2006. Apolipoprotein E ε4 and impaired episodic memory in community-dwelling elderly people: a marked sex difference. The hordaland health study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(8): 902-908.
- LORKE, D.E., LU, G., CHO, E. & YEW, D.T. 2006. Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>6</sub> receptors in the prefrontal cortex of Alzheimer and normal aging patients. *BMC Neuroscience*, 27(7): 36.
- MAHLEY, R.W. & RALL, S.C. JR. 2000. Apolipoprotein E: Far more than a lipid transport protein. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 1: 507-537.
- MELTZER, C.C., SMITH, G., DEKOSKY, S.T., POLLOCK, B.G., MATHIS, C.A., MOORE, R.Y., KUPFER, D.J. & REYNOLDS, C.F. 3rd. 1998. Serotonin in aging, late-life depression, and Alzheimer's disease: the emerging role of functional imaging. *Neuropsychopharmacology*, 18(6): 407-430.
- MELTZER, H.Y. 1999. The role of serotonin in antipsychotic drug action. *Neuropsychopharmacology*, 21(2 Suppl): 106S-115S.
- MENESES, A. 1999. 5-HT system and cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23(8): 1111-1125.
- MENESES, A. 2003. Pharmacological analysis of an associative learning task: 5-HT<sub>1</sub> to 5-HT<sub>7</sub> receptor subtypes on a Pavlovian/instrumental auto shaped memory. *Learning & Memory*, 10(5): 363-372.
- MENESES, A. 2007. Stimulation of 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub> and 5-HT<sub>4</sub> receptors or 5-HT uptake inhibition: short- and long-term memory. *Behavioural Brain Research*, 184(1): 81-90.
- MEYER, P.M., POWELL, L.H., WILSON, R.S., EVERSON-ROSE, S.A., KRAVITZ, H.M., LUBORSKY, J.L., MADDEN, T., PANDEY, D. & EVANS, D.A. 2003. A population-based longitudinal study of cognitive functioning in the menopausal transition. *Neurology*, 61(6): 801-806.
- MIYAJIMA, F., OLLIER, W., MAYES, A., JACKSON, A., THACKER, N., RABBITT, P., PENDLETON, N., HORAN, M. & PAYTON, A. 2008. Brain-derived neurotrophic factor polymorphism val66met influences cognitive abilities in the elderly. *Genes, Brain, and Behavior*, 7(4): 411-417.
- NILSSON, L.G., NYBERG, L. & BÄCKMAN, L. 2002. Genetic variation in memory functioning. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26(7): 841-848.
- O'HARA, R., MILLER, E., LIAO, C.P., WAY, N., LIN, X. & HALLMAYER, J. 2006. COMT genotype, gender and cognition in community-dwelling, older adults. *Neuroscience Letters*, 409(3): 205-209.
- O'HARA, R., SCHRÖDER, C.M., MAHADEVAN, R., SCHATZBERG, A.F., LINDLEY, S., FOX, S., WEINER, M., KRAEMER, H.C., NODA, A., LIN, X., GRAY, H.L. & HALLMAYER, J.F. 2007. Serotonin transporter polymorphism, memory, and hippocampal volume in the elderly: association and interaction with cortisol. *Molecular Psychiatry*, 12(6): 544-555.
- OTT, A., ANDERSEN, K., DEWEY, M.E., LETENNEUR, L., BRAYNE, C., COPELAND, J.R., DARTIGUES, J.F., KRAGH-SØRENSEN, P., LOBO, A., MARTINEZ-LAGE, J.M., STIJNEN, T., HOFMAN, A. & LAUNER, L.J. 2004. Effect of smoking on global cognitive function in nondemented elderly. *Neurology*, 62(6): 920-924.
- PARNETTI, L., LOWENTHAL, D.T., PRESCIUTTI, O., PELLICCIOLI, G.P., PALUMBO, R., GOBBI, G., CHIARINI, P., PALUMBO, B., TARDUCCI, R. & SENIN, U. 1996. 1H-MRS, MRI-based hippocampal volumetry, and <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-SEPECT in normal aging, Age-Associated Memory Impairment, and probable Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 44(2): 133-138.
- PAYTON, A., GIBBONS, L., DAVIDSON, Y., OLLIER, W., RABBITT, P., WORTHINGTON, J., PICKLES, A., PENDLETON, N. & HORAN, M. 2005. Influence of serotonin transporter gene polymorphisms on cognitive decline and cognitive abilities in a nondemented elderly population. *Molecular Psychiatry*, 10(12): 1133-1139.
- PETIT-TURCOTTE, C., STOHL, S.M., BEFFERT, U., COHN, J.S., AUMONT, N., TREMBLAY, M., DEA, D., YANG, L., POIRIER, J. & SHACHTER, N.S. 2001. Apolipoprotein C-I expression in the brain in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, 8(6): 953-963.
- PHILLIPS, M.I. & DE OLIVEIRA, E.M. 2008. Brain renin angiotensin in disease – a review. *Journal of Molecular Medicine*, 86(6): 715-722.
- PODUSLO, S.E., NEAL, M., HERRING, K. & SHELLY, J. 1998. The apolipoprotein C I A allele as a risk factor for Alzheimer's Disease. *Neurochemical Research*, 23(3): 361-367.
- POLESSKAYA, O.O. & SOKOLOV, B.P. 2002. Differential expression of the "C" and "T" alleles of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. *Journal of Neuroscience Research*, 67(6): 812-822.
- PRESS, G.A., AMARAL, D.G. & SQUIRE, L.R. 1989. Hippocampal abnormalities in amnesic patients revealed by high-resolution magnetic resonance imaging. *Nature*, 341(6237): 54-57.
- QUARFORDT, S.H., MICHALOPOULOS, G. & SCHIRMER, B. 1982. The effect of human C apolipoproteins on the in vitro hepatic metabolism

- of triglyceride emulsions in the rat. *The Journal of Biological Chemistry*, 257(24): 14642-14647.
- RAZ, N., RODRIGUE, K.M., KENNEDY, K.M. & LAND, S. 2009. Genetic and vascular modifiers of age-sensitive cognitive skills: effects of COMT, BDNF, ApoE and hypertension. *Neuropsychology*, 23(1): 105-116.
- RENEMAN, L., SCHILT, T., DE WIN, M.M., BOOIJ, J., SCHMAND, B., VAN DEN BRINK, W. & BAKKER, O. 2006. Memory function and serotonin transporter promoter gene polymorphism in ecstasy (MDMA) users. *Journal of Psychopharmacology*, 20(3): 389-399.
- REYNOLDS, C.A., JANSSON, M., GATZ, M. & PEDERSEN, N.L. 2006b. Longitudinal change in memory performance associated with *HTR2A* polymorphism. *Neurobiology of Aging*, 27(1): 150-154.
- REYNOLDS, C.A., PRINCE, J.A., FEUK, L., BROOKES, A.J., GATZ, M. & PEDERSEN, N.L. 2006a. Longitudinal Memory Performance During Normal Aging: Twin Association Models of APOE and Other Alzheimer Candidate Genes. *Behavior Genetics*, 36(2): 185-194.
- RIGAT, B., HUBERT, C., ALHENC-GELAS, F., CAMBIEN, F., CORVOL, P. & SOUBRIER, F. 1990. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *The Journal of Clinical Investigation*, 86(4): 1343-1346.
- ROCCHI, A., PELLEGRINI, S., SICILIANO, G. & MURRI, L. 2003. Causative and susceptibility genes for Alzheimer's disease: a review. *Brain Research Bulletin*, 61(1): 1-24.
- RUBINSZTEIN, D.C. 1995. Apolipoprotein E: a review of its roles in lipoprotein metabolism, neuronal growth and repair and as a risk factor for Alzheimer's disease. *Psychological Medicine*, 25(2): 223-229.
- RYBAKOWSKI, J.K., BORKOWSKA, A., CZERSKI, P.M., KAPELSKI, P., DMITRZAK-WEGLARZ, M. & HAUSER, J. 2005. An association study of dopamine receptors polymorphisms and the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia. *Journal of Neural Transmission*, 112(11): 1575-1582.
- RYBAKOWSKI, J.K., BORKOWSKA, A., CZERSKI, P.M., SKIBIŃSKA, M. & HAUSER, J. 2003. Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. *Bipolar Disorders*, 5(6): 468-472.
- SABIA, S., NABI, H., KIVIMAKI, M., SHIPLEY, M.J., MARMOT, M.G. & SINGH-MANOUX, A. 2009. Health behaviors from early to late midlife as predictors of cognitive function the Whitehall II Study. *American Journal of Epidemiology*, 170(4): 428-437.
- SALZANO, F.M. & BORTOLINI, M.C. 2002. Normal genetic variation at the protein, glycoconjugate and DNA levels. In: *The evolution and genetics of Latin American populations*. Cambridge: Cambridge University Press. p. 255-272.
- SANDERS-BUSH, E., FENTRESS, H., HAZELWOOD, L. 2003. Serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptors: molecular and genomic diversity. *Molecular Interventions*, 3(6): 319-330.
- SCACCHI, R., GAMBINA, G., RUGGERI, M., MARTINI, M.C., FERRARI, G., SILVESTRI, M., SCHIAVON, R. & CORBO, R.M. 1999. Plasma levels of Apolipoprotein E and genetic markers in elderly patients with Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, 259(1): 33-36.
- SCHJEIDE, B.M., MCQUEEN, M.B., MULLIN, K., DIVITO, J., HOGAN, M.F., PARKINSON, M., HOOLI, B., LANGE, C., BLACKER, D., TANZI, R.E. & BERTRAM, L. 2009. Assessment of Alzheimer's disease case-control associations using family-based methods. *Neurogenetics*, 10(1): 19-25.
- SCHULTZ, M.R., LYONS, M.J., FRANZ, C.E., GRANT, M.D., BOAKE, C., JACOBSON, K.C., XIAN, H., SCHELLENBERG, G.D., EISEN, S.A. & KREMEN, W.S. 2008. Apolipoprotein E genotype and memory in the sixth decade of life. *Neurology*, 70(19 Pt 2): 1771-1777.
- SERRA-GRABULOSA, J.M., SALGADO-PINEDA, P., JUNQUÉ, C., SOLÉ-PADULLÉS, C., MORAL, P., LÓPEZ-ALOMAR, A., LÓPEZ, T., LÓPEZ-GUILLÉN, A., BARGALLÓ, N., MERCADER, J.M., CLEMENTE, I.C. & BARTRÉS-FAZ, D. 2003. Apolipoproteins E and C1 and brain morphology in memory impaired elders. *Neurogenetics*, 4(3): 141-146.
- SHI, J., ZHANG, S., MA, C., LIU, X., LI, T., TANG, M., HAN, H., GUO, Y., ZHAO, J., ZHENG, K., KONG, X., ZHANG, K., SU, Z. & ZHAO, Z. 2004. Association between apolipoprotein C1 HpaI polymorphism and sporadic Alzheimer's disease in Chinese. *Acta Neurologica Scandinavica*, 109(2): 140-145.
- SIGMUND, J.C., VOGLER, C., HUYNH, K.D., DE QUERVAIN, D.J. & PAPASSOTIROPOULOS, A. 2008. Fine-mapping at the *HTR2A* locus reveals multiple episodic memory-related variants. *Biological Psychology*, 79(2): 239-242.
- STEWART, R., POWELL, J., PRINCE, M. & MANN, A. 2004. ACE genotype and cognitive decline in an African-Caribbean population. *Neurobiology of Aging*, 25(10): 1369-1375.
- STRAUSS, J., BARR, C.L., GEORGE, C.J., RYAN, C.M., KING, N., SHAIKH, S., KOVACS, M. & KENNEDY, J.L. 2004. *BDNF* and *COMT* polymorphisms: relation to memory phenotypes in Young adults with childhood-onset mood disorder. *Neuromolecular Medicine*, 5(3): 181-192.
- Strittmater, W.J. & Roses, A.D. 1996. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Annual Review of Neuroscience*, 19: 53-77.
- SUAREZ-KURTZ, G. 2005. Pharmacogenomics in admixed populations. *Trends in Pharmacological Sciences*, 26(4): 196-201.
- SUMIYOSHI, T., MATSUI, M., YAMASHITA, I., NOHARA, S., KURACHI, M., UEHARA, T., SUMIYOSHI, S., SUMIYOSHI, C. & MELTZER, H.Y. 2001. The effect of tandospirine, a serotonin (1A) agonist, on memory function in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 49(10): 861-868.
- SZEKERES, G., KÉRI, S., JUHÁSZ, A., RIMANÓCZY, A., SZENDI, I., CZIMMER, C. & JANKA, Z. 2004. Role of dopamine D3 receptor (DRD3) and dopamine transporter (DAT) polymorphism in cognitive dysfunctions and therapeutic response to atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics*, 124B(1): 1-5.
- TERUYA, L.C., ORTIZ, K.Z., MINETT, T.S.C. 2009. Performance of normal adults on Rey Auditory Learning Test: a pilot study. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 67: 224-228.
- Utermann, G., Hees, M. & Steinmetz, A. 1977. Polymorphism of apolipoprotein E and occurrence of dysbetalipoproteinaemia in man. *Nature*, 269: 604-607.
- VAN DER FLIER, W.M., PIJNENBURG, Y.A., SCHOONENBOOM, S.N., DIK, M.G., BLANKENSTEIN, M.A. & SCHELTENS, P. 2008. Distribution of APOE genotypes in a memory clinic cohort. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 25(5): 433-438.
- VANDERBERGH, D.J., PERSICO, A.M., HAWKINS, A.L., GRIFFIN, C.A., LI, X., JABS, E.W. & UHL, G.R. 1992. Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics*, 14(4): 1104-1106.
- VANNESS, S.H., OWENS, M.J. & KILTS, C.D. 2005. The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density. *BMC Genetics*, 6: 55.
- WAGNER, M., SCHUHMACHER, A., SCHWAB, S., ZOBEL, A. & MAIER, W. 2008. The His452Tyr variant of the gene encoding the 5-HT<sub>2A</sub> receptor is specifically associated with consolidation of episodic memory in humans. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 11(8): 1163-1167.
- WECHSLER D. 2004. *WAIS-III: Escala de inteligência Wechsler para adultos*. *WMS-III: Escala de memória Wechsler - manual técnico*. 1997. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- WILKOŚĆ, M., HAUSER, J., TOMASZEWSKA, M., DMITRZAK-WEGLARZ, M., SKIBIŃSKA, M., SZCZEPANKIEWICZ, A. & BORKOWSKA, A. 2010. Influence of dopaminergic and serotonergic genes on working memory in healthy subjects. *Acta neurobiologiae experimentalis (Wars)*, 70(1): 86-94.
- WILLIAMS, G.V., RAO, S.G. & GOLDMAN-RAKIC, P.S. 2002. The

- physiological role of 5-HT<sub>2A</sub> receptors in working memory. *The Journal of Neuroscience*, 22(7): 2843-2854.
- WINDLER, E., CHAO, Y. & HAVEL, R.J. 1980. Regulation of the hepatic uptake of triglyceride-rich lipoproteins in the rat. Opposing effects of homologous apolipoprotein E and individual C apolipoproteins. *The Journal of biological chemistry*, 255(17): 8303-8307.
- WU, S. & COMMINGS, D.E. 1999. A common C-1018G polymorphism in the human 5-HT1A receptor gene. *Psychiatric genetics*, 9(2): 105-106.
- XU, H., KELLENDONK, C.B., SIMPSON, E.H., KEILP, J.G., BRUDER, G.E., POLAN, H.J., KANDEL, E.R. & GILLIAM, T.C. 2007. DRD2 C957T polymorphism interacts with the COMT Val158Met polymorphism in human working memory ability. *Schizophrenia research*, 90(1-3): 104-107.
- YAMADA, K. & NABESHIMA, T. 2004. Interaction of BDNF/TrkB signaling with NMDA receptors in learning and memory. *Drug news & perspectives*, 17(7): 435-438.
- YASSUDA M.S. & ABREU V.P.S. 2006. Avaliação cognitiva. In: FREITAS, E.V., PY, L., CANÇADO, F.A.X., DOLL, J. & GORZONI, M.L. (Orgs.) *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan. p. 1252-1266.
- YASUNO, F., SUHARA, T., NAKAYAMA, T., ICHIMIYA, T., OKUBO, Y., TACAÑO, A., ANDO, T., INOUE, M., MAEDA, J. & SUZUKI, K. 2003. Inhibitory effect of hippocampal 5-HT1A receptors on human explicit memory. *The American journal of psychiatry*, 160(2): 334-340.
- YIP, A.G., BRAYNE, C., EASTON, D. & RUBINSZTEIN, D.C. 2002. An investigation of ACE as a risk factor for dementia and cognitive decline in the general population. *Journal of medical genetics*, 39(6): 403-406.
- ZHANG, K., GRADY, C.J., TSAPAKIS, E.M., ANDERSEN, S.L., TARAZI, F.I. & BALDESSARINI, R.J. 2004. Regulation of working memory by dopamine D4 receptor in rats. *Neuropsychopharmacology*, 29(9): 1648-1655.
- ZHANG, Y., BERTOLINO, A., FAZIO, L., BLASI, G., RAMPINO, A., ROMANO, R., LEE, M.L., XIAO, T., PAPP, A., WANG, D. & SADÉE, W. 2007. Polymorphisms in human dopamine D2 receptor gene affect gene expression, splicing, and neuronal activity during working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(51): 20552-20557.