

Biologia Molecular da Doença de Alzheimer

Molecular Biology of Alzheimer's Disease

José de Anchieta de Oliveira Filho* ¹, José Rodrigo Nascimento Martins* ²

*Graduando do bacharelado de Biotecnologia da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brasil

Contato: ¹anchieta-13@hotmail.com; ²martins.jrn@gmail.com

Resumo. A doença de Alzheimer é caracterizada por uma intensa neurodegeneração em áreas cerebrais responsáveis pela memória e cognição, principalmente o hipocampo. Em 2015 afetou mais de 46.8 milhões de pessoas em todo o mundo, estima-se que até 2050 esse número triplique. As principais modificações moleculares observadas são a hiperfosforilação da proteína tau e disfunção no transporte axonal, além do acúmulo do peptídeo beta-amiloide, alteração crucial para o desenvolvimento da patologia. Essa última resulta em diversos eventos patológicos, como: ativação dos receptores NMDA; alteração funcional nos receptores de insulina; antagonismo com os receptores do fator de crescimento nervoso e Frizzled; e lesão mitocondrial. Neste artigo são abordadas as principais alterações moleculares envolvidas na DA enfatizando alvos terapêuticos para tratamento dessa patologia.

Palavras-chave. Biologia do Alzheimer; Sinalização do Alzheimer; GSK-3 β .

Abstract. The Alzheimer's disease is characterized by an intense neurodegeneration in cerebral areas responsible for memory and cognition, mainly the hippocampus. In 2015 the AD affected more than 46.8 million people worldwide, it is estimated that by 2050 this number will triple. The main modifications observed in AD are a result of several molecular changes, such as tau protein hyperphosphorylation and axonal transport dysfunction, along with the accumulation of amyloid-beta peptide, a critical change in the pathology's development. This last one results in several pathological events, like: activation of NMDA receptors; functional alteration of insulin receptors; antagonism with nerve growth factor and Frizzled receptors; and mitochondrial damage. In this article the main molecular changes involved in AD are discussed in detail, emphasizing therapeutic targets for treatment of this pathology.

Keywords. Alzheimer's Biology; Alzheimer's signaling; GSK- 3 β .

Recebido: 09dez16
Publicado: 09nov18

Editado por Karen
S. Toledo e revisado
por Anônimo.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA), primordialmente descrita em 1906 na paciente Auguste Deter pelo psiquiatra alemão Alois Alzheimer, é a patologia neurodegenerativa mais frequente associada à idade, frequentemente relacionada com manifestações associadas a uma deficiência progressiva, principalmente na memória e nas capacidades cognitivas. Segundo dados do World Alzheimer's Report de 2015, a DA afetou 9.4 milhões de pessoas nas Américas e 46.8 milhões em todo o mundo. Estima-se que em 2050 em todo o mundo 131.5 milhões de pessoas serão acometidas pela DA, sendo 68% em países de média e baixa renda.

As causas para o desenvolvimento da DA são

bastante complexas, envolvendo fatores genéticos, moleculares e fatores externos. Por motivos não completamente elucidados, esta patologia ocorre através de um processo de intensa neurodegeneração que se inicia em áreas cerebrais fundamentais, principalmente para a memória, como o hipocampo e córtex frontal. Após anos, a morte neural se estende para praticamente todas as regiões do cérebro, afetando o indivíduo a ponto de desenvolver distúrbios de linguagem, apraxia, dificuldade em tomada de decisões, quadro clínico observado em fase terminal da doença.

Diante da alta ocorrência de casos de DA, em escala mundial, o estudo da biologia molecular desta patologia é de grande importância para desenvolvimento de métodos diagnósticos ainda no seu esta-

do inicial e principalmente à formulação de terapias, curativas ou paliativas que ainda são escassas e ineficientes. Este artigo tem objetivo de fazer revisão literária das principais causas, em nível molecular, da DA.

Patologia da DA

A DA é uma doença neurodegenerativa, na qual é observada principalmente atrofia do hipocampo, responsável pelo quadro clínico de perda progressiva da formação e invocação de memórias. No seu estágio terminal pode acometer também áreas do córtex cerebral, afetando assim outras funções, como a capacidade de realizar movimentos precisos, escolher palavras, além da sensibilidade dos sentidos. Mesmo com essa diferença morfológica não se pode diagnosticar com precisão a DA, pois o indivíduo saudável pode apresentar modificações morfológicas semelhantes, porém provenientes de outras causas distintas da DA (Nelson et al., 2007).

Macroscopicamente se observa a hipotrofia generalizada do cérebro através da diminuição dos

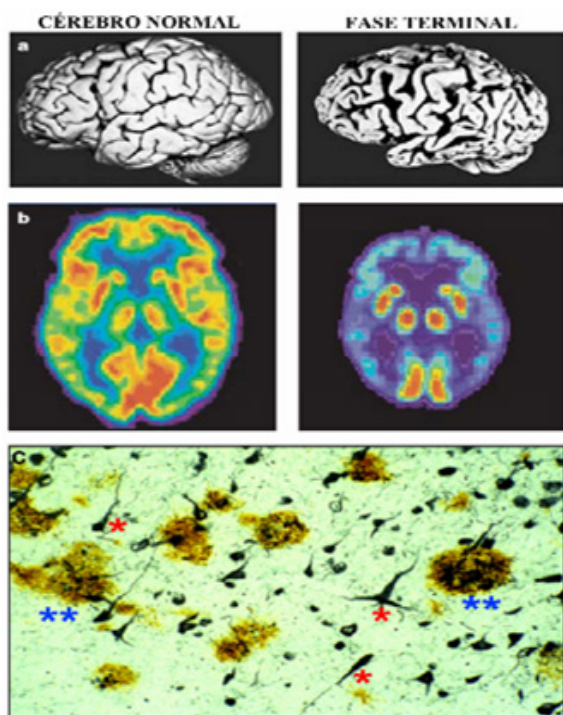


Figura 1. Alterações anatômicas e histopatológicas da doença de Alzheimer. A- Comparação entre um cérebro saudável ou não acometido pela DA (à esquerda) e um cérebro acometido pela DA (à direita). B- Imagens de PET Scan, demonstrando a captação de glicose no cérebro de uma pessoa saudável (à esquerda) e um cérebro acometido pela DA (à direita), (cores vermelha e amarela revelam altos níveis de captação de glicose). C- Cortes histopatológicos post-mortem (coloração por prata) de cérebro de paciente com DA demonstrando emaranhados neurofibrilares (* cor vermelha) e placas amiloides (** cor azul) circundadas por neuritos distróficos. Adaptado de Mattson (2004). Fonte: Decker, 2010.

sulcos (Figura 1-a), ao passo que microscopicamente observam-se algumas modificações histopatológicas que são associadas à patologia em questão, como depósitos de proteínas (Figura 1-c). Além disso, através de testes, como o PET scan (Hanyu et al., 2005), é possível visualizar grande diminuição na captação da glicose no cérebro, refletindo assim sua atividade, sendo possível visualizar o declínio da mesma causado pela neurodegeneração (Figura 1-b) (Viola e Klein, 2015).

Alois Alzheimer, pioneiro nos estudos, notou a presença de inclusões fibrosas dentro do citoplasma de neurônios piramidais. Estas inclusões fibrosas são denominadas de emaranhados neurofibrilares (ENFs) e até hoje são considerados uma lesão microscópica crucial para diagnosticar a patologia (Alzheimer, 1907). Essas lesões microscópicas são compostas principalmente pela Proteína Associada à Microtúbulos (MAPTAU), ou de forma simplificada, proteína TAU. Elas são responsáveis por manter a estabilidade e flexibilidade dos microtúbulos, principalmente nos axônios, assim, garantindo o transporte de vesículas por longas distâncias (Monteiro e Kandratavicius, 2011).

Outra alteração histopatológica observada em neurônios de pacientes com DA são as placas senis (ou neuríticas), também consideradas cruciais para diagnosticar a patologia (Nelson et al., 2007). As placas senis são originadas pelo acúmulo de um peptídeo com 36-43 aminoácidos, denominado de β -amiloide ($A\beta$), um subproduto originado das vias de clivagens da Proteína Precursora de Amiloide (APP, do inglês Amyloid Precursor Protein), essa via é conhecida como via amiloidogênica (Gra Menendez et al., 2002).

Em 1999 Eva Braak e Heiko Braak propuseram uma sequência de progressão da doença baseada em análises minuciosas post-mortem, de regiões cerebrais de 83 pacientes de idade avançada. Este estadiamento separa a progressão da doença em seis estágios, de acordo com o grau das lesões proporcionados, principalmente pelos emaranhados neurofibrilares nas diferentes regiões do cérebro. Apesar de o estadiamento ter sido feito sem associação com dados clínicos, além de nem todos os portadores de DA evoluírem conforme o descrito, se faz útil para a avaliação do estágio de desenvolvimento da doença (Braak e Braak, 1987; Schultz et al., 1999).

Nos estágios 1 e 2 há início de lesões no córtex entorrinal e no hipocampo, em dados clínicos podem aparecer os primeiros sintomas clínicos, como pequena redução da memória, sem redução das capacidades normais. Nos estágios 3 e 4, há o envolvimento do lobo límbico e do neocórtex e evidências clínicas como redução da memória de longo prazo e outros processos cognitivos, há também pequena dificuldade em reconhecer pessoas. Por fim, nos estágios 5 e 6,

há completo envolvimento do neocórtex, e perda total da sequência lógica da fala, déficit motor, alteração do ciclo de sono/vigília, irritabilidade e agitação, levando a dependência total de um cuidador que reflete a perda da capacidade de tarefas rotineiras (Braak e Braak, 1987; Schultz et al., 1999).

Peptídeo β -amiloide

O peptídeo A β é produzido da clivagem proteolítica da APP, uma glicoproteína transmembranar amplamente produzida por todos os tipos celulares, uma das mais abundantes do sistema nervoso central (SNC). A APP é uma proteína integral de membrana tipo I, no qual tem um grande domínio extracelular, uma porção hidrofóbica transmembrana e um pequeno domínio C-terminal voltado para meio intracelular, denominado domínio intracelular da APP. Estudos genéticos apontam que a sequência genética da APP está localizada no cromossomo 21 e contém 18 éxons. Sabe-se que oito isoformas da APP são geradas por splicing, alcança um tamanho de 695 a 770 aminoácidos. A APP mais expressa no cérebro é constituída de 695 aminoácidos (APP695) e é produzida principalmente pelos neurônios (Meneghetti, 2014).

Funcionalmente, as isoformas da APP podem ser classificadas pela presença ou ausência de um domínio inibidor de serino protease tipo Kunitz (KPI) quando apresentam ou não o éxon 7, respectivamente. Ademais, evidências demonstram o aumento da expressão das APP-KPI em indivíduos com DA, bem como sua relação com o aumento da produção do A β (Preece et al., 2004; Bordji et al., 2010).

A APP sofre processamento por diversas enzimas diferentes, secretases e proteases, podendo seguir dois caminhos: o processamento amiloidogênico e não-amiloidogênico. No processamento não-amiloidogênico, a APP é sequencialmente clivada pela α -secretase e γ -secretase. A α -secretase faz a clivagem do APP no meio da sequência de aminoácidos liberando um grande domínio solúvel nomeado de sAPP α e um fragmento associado a membrana contendo 83 aminoácidos (CTF83). O fragmento CTF83 é clivado pela γ -secretase para liberar peptídeo P3 e o domínio APP intracelular (AICD, do inglês APP intracelular domain), sendo ambos degradados rapidamente. Alternativamente, a geração do peptídeo A β acontece no processamento amiloidogênico através da clivagem da APP pela enzima β -secretase (BACE1, ou β -site APP cleaving enzyme 1), formando um domínio extracelular denominado de forma secretada da APP β (sAPP β) e um fragmento C-terminal associado a membrana contendo 99 aminoácidos (CTF99), que contém a sequência do A β e o AICD. Logo em seguida, a enzima γ -secretase cliva o fragmento CTF99 entre os amino-

ácidos 38 e 43 liberando o A β no meio extracelular (Meneghetti, 2014).

Os A β que são produzidos a partir do processamento da APP variam no tamanho, sendo a maior produção de uma sequência contendo 40 aminoácidos, denominada de A β 1-40, seguida da produção do peptídeo com 42 aminoácidos na sua estrutura apresentando uma formação equivalente a 10% do total sintetizado. A forma monomérica da A β parece não exercer toxicidade alta. Porém, pode ocorrer o agrupamento das formas monoméricas formando intermediários solúveis denominados de oligômeros, protofibrilas e fibrilas. Estes apresentam uma atividade bloqueadora da potenciação de longa duração (LTP), processo relacionado à aprendizagem e plasticidade neural (Larson e Lesné, 2011). Na ocorrência de um distúrbio na produção e degradação da A β , provocando um acúmulo significativo, este excesso pode ser um fator inicial da DA, desencadeando uma série de eventos celulares e moleculares que culminam na disfunção sináptica e, por fim, na neurodegeneração. Serão abordadas nesta revisão as principais alterações moleculares da DA, principalmente relacionadas ao peptídeo A β .

Proteína tau

A tau pertence à classe de proteínas associadas aos microtúbulos (MAP, do inglês Microtubule associated protein) que em condições normais, não patológicas, regulam a estabilidade, a dinâmica e a organização espacial dos microtúbulos (MTs). A tau é altamente expressa no cérebro, acredita-se que devido ao seu papel no transporte axonal de organelas e vesículas, que podem conter neurotransmissores. Em situações patológicas, no caso da DA e outras doenças conhecidas como taupatias, a proteína tau torna-se altamente fosforilada, perdendo sua estabilidade e função fisiológica. A tau quando se encontra fosforilada desprende-se do MT, acarretando na desestabilização e redução na dinâmica do mesmo. A proteína tau em condições normais encontra-se nos axônios, mas na DA acumula-se, principalmente, no corpo celular e dendritos de neurônios, este acúmulo forma filamentos helicoidais pareados (PHF- do inglês Paired helical filaments) que acarretam na formação de oligômeros da tau, os ENFs (Meneghetti, 2014).

A atividade da proteína tau é regulada, após a transição, por mecanismos de fosforilação e desfosforilação. Na DA, a hiperfosforilação resulta de um aumento na atividade de quinases, na diminuição da atividade das fosfatases, ou ainda por ambos os mecanismos citados. Esse processo parece ser desencadeado pelo acúmulo de A β , aumentando a formação de agregados na região dos dendritos dos neurônios (Brion et al., 1993; Maas et al., 2000). A proteína tau

possui mais de 30 sítios de fosforilação, dos quais muitos são formados por resíduos de serina ou treonina seguido de uma prolina, assim, sendo fosforilados por proteínas quinases dependentes de prolina (PK). Várias outras proteínas quinases (PK) podem fosforilar a proteína tau, dentre estas destaca-se a glicogênio sintase quinase 3- β (GSK-3 β), que é considerada a principal quinase com função de manter a estabilidade da proteína tau. Dentre as fosfatases, a proteína fosfatase 2A (PP-2A) é descrita como a principal fosfatase com atividade sobre a tau. (Gong et al., 2006). Outras quinases como a proteína quinase A (PKA), a proteína quinase dependente de ciclina 5 (cdk5), as proteínas quinase ativadas por estresse (SAPKs), estão ligadas a apoptose celular (Meneghetti, 2014). Todas estas proteínas estão ligadas à perda da atividade da tau.

Sinalização celular e ações do A β

O entendimento do caminho, sinalização, do A β nos neurônios é de extrema importância para o entendimento da DA e estudos de terapias curativas ou paliativas. Na literatura vários mecanismos são descritos que convergem nas evidências encontradas na patologia da DA. Mesmo com tantos estudos moleculares publicados ainda é difícil estabelecer com clareza todos os mecanismos envolvidos na doença.

Os peptídeos A β são capazes de ativar diversos receptores presentes nos neurônios, alguns já descritos na literatura. Destacam-se os receptores de glutamato NMDA (Decker et al., 2010). Além deles vários outros receptores são apontados como capazes de ligarem-se às formas de A β , são alguns: o receptor do fator de crescimento nervoso (NGF, do inglês Nerve growth factor), a proteína celular príon (PrPc, do inglês Cellular prion protein), os receptores Frizzled, contribuindo para as alterações fisiológicas que levam a morte celular, além dos receptores de insulina (Meneghetti, 2014).

Estudos realizados por Ittner Lars (2010) demonstram a relação direta entre A β e a hiperfosforilação da proteína tau levando a toxicidade e acarretando diversas respostas intracelulares. A relação citada se dá pela convergência de várias vias de sinalização que levam principalmente ao aumento do cálcio (Ca $^{2+}$) intracelular por uma afinidade do A β pelo canal para Ca $^{2+}$ NMDA, o qual é ativado por glutamato, aspartato e seu agonista exógeno NMDA. Outras formas que o A β permite o influxo de cálcio é a ativação indireta do NMDA pelo PrPc e/ou rompimento direto da membrana plasmática (Zempel et al., 2010).

Efeitos do A β sobre a concentração do Ca $^{2+}$ intracelular

O aumento do Ca $^{2+}$ intracelular tem uma vasta ação na célula, pois o mesmo atua como segundo

mensageiro intracelular mediando vários processos, além de, quando em excesso, estimula a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) que são tóxicas para a célula. Um destes processos é a formação do complexo CaMKI que quando formado ativa MERK2, via neural que contribui para a diferenciação neural (Zempel et al., 2010). O complexo CaMKI excessivamente ativado pelo complexo Ca $^{2+}$ /calmodulina contribui para a patologia, através do aumento de Ca $^{2+}$ intracelular. De acordo com o papel fundamental na secreção de neurotransmissores exercido pela CaMKI, alterações causadas pelo acúmulo de Ca $^{2+}$ ocasionam falhas na LTP, relacionada com a memória e aprendizado (Fukunaga et al., 1993; Hinds et al., 1998). O Ca $^{2+}$ pode ativar diferentes proteínas quinases (PK) que promovem a hiperfosforilação da proteína tau (Zempel et al., 2010).

Interação entre o A β e as proteínas mitocondriais

A mitocôndria é uma estrutura fundamental para o funcionamento celular. A alteração nesta organela pode gerar uma disfunção mitocondrial que é uma das prováveis causas da neurodegeneração, já que é responsável pela produção energética, metabólica e regulação de segundos mensageiros como ROS e Ca $^{2+}$, e deste modo promove a morte celular por apoptose. Alguns estudos demonstram que o peptídeo A β é responsável por alterações mitocondriais (Santos et al., 2010).

Foi relatado por Santos e colaboradores (2010) uma interação antagonista do peptídeo A β com a translocase de membrana externa 40 (TOM 40) e a translocase do interior da membrana 23 (TIM 23) da mitocôndria. O peptídeo A β quando presente na mitocôndria pode ter um efeito inibitório sobre o complexo mitocondrial IV (C IV), responsável pela redução do estresse oxidativo da mitocôndria e produção de oxidases alternativas responsáveis por produção de ROS e resposta a infecção. Além destas alterações pode-se verificar a diminuição de algumas enzimas do ciclo do ácido tricarbóxico (Santos et al., 2010). Estes eventos somados causam a disfunção mitocondrial, levando a apoptose.

Modulação de receptores pelo A β

Os receptores de NGF são responsáveis pela proliferação e morte das células. No caso da DA, estudos demonstram uma relação do peptídeo A β com a morte celular, responsável pelo receptor p75NTR. É sugerido que o peptídeo A β interage com receptor p75NTR e TrkA, responsável pela via de proliferação neuronal. É sugerido que a interação com TrkA seja antagonista, pois o mesmo ativa a enzima quinase de atividade kit (Akt) responsável pela regulação da apoptose (inibição da caspase 9, pró-apoptótica),

crescimento celular e modulação negativa da GSK-3 β , ou seja, em seu estado inativo aumenta a atividade da GSK-3 β levando à hiperfosforilação da tau, além de desregular a caspase 9 levando à morte celular (Sakono e Zako, 2010).

Os receptores de insulina são fundamentais para o funcionamento celular, pois os mesmos são responsáveis por diversas funções que regulam o crescimento e manutenção celular. Em estudos realizados por Felice e colaboradores (2009) foi observada a degradação de receptores de insulina na presença do A β e seguida de degeneração dos dendritos dos neurônios, acarretando na morte celular e perda de sinapse, observada na DA. É sugerido que o A β seja responsável pela inibição destes receptores inativando todas as vias de sinalização intracelular, inclusive a ativação da Akt que modula negativamente a GSK-3 β , além de promover a degradação dos receptores acarretando em disfunção na homeostase de nutrientes como a glicose (Felice et al., 2009; Zhao et al., 2007).

A família de receptores Frizzled é caracterizada por receptores acoplados a proteína G (GPCR) que desencadeiam três vias de sinalização. Com foco na DA, sua principal ação está associada à inibição destas vias ocasionada pela ligação do A β nestes receptores. A relação principal entre estas vias e a patologia em questão é relacionada à via Wnt/ β -catenina, pois a

mesma, quando ativada, inibe a atividade da GSK-3 β que libera a β -catenina ativadora da família de fatores promotores de células T/linfócitos importantes para a sobrevivência e homeostase neural. Esta via bloqueada pelo A β aumenta a atividade GSK-3 β resultando na degradação da β -catenina, além de hiperfosforilação da proteína tau. (Huang e Klein, 2004).

É claramente observada a relação das vias descritas nesta revisão com a estimulação da GSK-3 β . Esta, além de relacionada com a fosforilação da proteína tau, de acordo com estudos feitos por Morfini e colaboradores (2002) realizam também a fosforilação das cadeias leves de cinesina (KLCs, do inglês Kinesin Light Chains), responsáveis pelo acoplamento da vesícula, ou organela, no transporte axonal, pelas GSK-3 β levando ao desacoplamento das vesículas às proteínas motoras.

É importante ressaltar que nenhum destes mecanismos age de forma isolada na DA. Todas as modificações moleculares observadas em estudos e na literatura convergem para a neurodegeneração ou para a disfunção sináptica. Para ter uma visão mais abrangente sobre as modificações moleculares foi elaborado um esquema que interliga as vias de sinalização e as modificações moleculares relacionadas à DA, ilustrado resumidamente na figura 2.

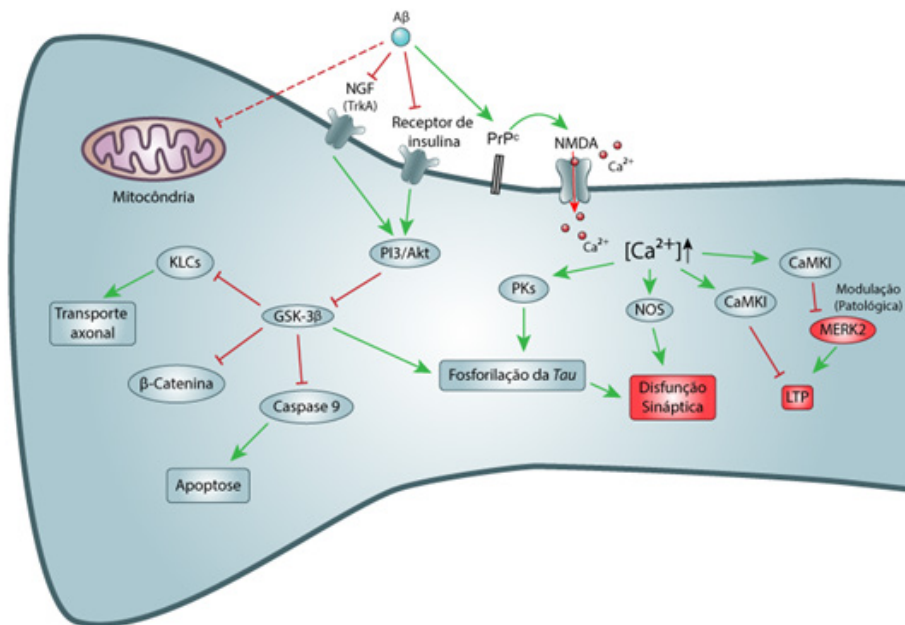


Figura 2. Resumo simplificado das vias de sinalização celular que levam a mudanças moleculares relacionadas com a DA. A seta verde representa ativação ou modulação da atividade, a seta vermelha indica inativação ou modulação negativa. Todas as vias demonstradas têm ligação com a DA. O modelo não é totalmente detalhado, entre as modulações estão envolvidas outras vias intermediárias. Beta-amiloide (A β); cadeias leves de cinesina (KLCs); glicogênio sintase quinase 3- β (GSK-3 β); potenciação de longa duração (LTP); proteína quinase I dependente de calmodulina (CaMKI); proteínas quinases (PKs); receptor do fator de crescimento nervoso (NGF); sintase de óxido nítrico (NOS).

Considerações Finais

O acúmulo do peptídeo A β é relacionado com a DA, os estudos evidenciam sua interação com várias vias de sinalização. Esta interação culmina em várias alterações patológicas as quais acarretam em morte celular além das várias modificações estruturais da célula.

Dentre as principais alterações patológicas de interesse no desenvolvimento de novos fármacos para a DA encontram-se as placas neuríticas e os depósitos de proteína tau, responsáveis em grande parte pelas manifestações patológicas da DA. As placas neuríticas podem vir a ser depuradas, ou terem sua formação mitigada, através de fármacos que atuem principalmente na agregação do A β . Outra maneira de realizar tal mitigação pode ser através da diminuição seletiva do A β , através da inibição das enzimas proteolíticas atuantes em sua via de formação, como a β -secretase e a γ -secretase, ou através da potenciação da α -secretase, polarizando a clivagem da APP para a via não-amiloideogênica.

Com base na literatura é possível afirmar que a hiperfosforilação da proteína tau resulta na desestruturação dos microtúbulos causando disfunção no transporte axonal. A relação entre este evento e a GSK-3 β é visível, pois as vias de sinalização convergem no aumento da atividade desta proteína. Assim, novos fármacos podem vir a atuar diretamente sobre a deposição ou fosforilação da proteína tau, através da inibição de quinases, especialmente a GSK-3 β . Além desses, outra alternativa terapêutica para a DA é a utilização de inibidores do canal NMDA, diminuindo assim a toxicidade mediada pelo aumento no Ca $^{2+}$ intracelular observada nessa patologia, como por exemplo a ativação das quinases.

Por fim, estudos moleculares visam entender o funcionamento molecular na condição patológica da DA. Estas informações em conjunto visam o desenvolvimento de terapias paliativas ou curativas, pois os fármacos visam interagir com as vias de sinalização para evitar a ação patológica e minimizar os efeitos cognitivos deletérios observados na patologia.

Referências

- Alzheimer A. 1907. Ueber eine eigenartige erkrankung der hirnrinde. *Z Gesamte Neurol Psychiatr*, 177-179.
- Bordji K, Becerril-Ortega J, Nicole O, Buisson A. 2010. Activation of Extrasynaptic, But Not Synaptic, NMDA Receptors Modifies Amyloid Precursor Protein Expression Pattern and Increases Amyloid- Production. *Journal of Neuroscience*, 30(47), pp.15927-15942.
- Braak H, Braak E. 1987. Argyrophilic grains: characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes. *Neuroscience Letters*, 76(1), 124-127.
- Brion J, Smith C, Couck A, Gallo J, Anderton BH. 1993. Developmental Changes in τ Phosphorylation: Fetal τ Is Transiently Phosphorylated in a Manner Similar to Paired Helical Filament- τ Characteristic of Alzheimers Disease. *Journal of Neurochemistry*, 61(6), 2071-2080.
- Decker H, Jürgensen S, Adrover MF, Brito-Moreira J, Bomfim TR, Klein WL, Ferreira ST. 2010. N-Methyl-d-aspartate receptors are required for synaptic targeting of Alzheimer's toxic amyloid- β peptide oligomers. *Journal of Neurochemistry*, 115(6), 1520-1529.
- Felice FG, Vieira MN, Bomfim TR, Decker H, Velasco PT, Lambert MP, Klein WL. 2009. Protection of synapses against Alzheimers-linked toxins: Insulin signaling prevents the pathogenic binding of A β oligomers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(6), 1971-1976.
- Fukunaga K, Stoppini L, Miyamoto E, Muller D. 1993. Long-term potentiation is associated with an increased activity of Ca $^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase II. *The Journal of Biological Chemistry*, 268, 7863-7867.
- Gong C, Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. 2006. Dysregulation of Protein Phosphorylation/Dephosphorylation in Alzheimers Disease: A Therapeutic Target. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2006, 1-11.
- Gra Menéndez S, Padrón Pérez N, Llibre Rodríguez JJ. 2002. Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 21(4), 253-261.
- Hanyu H, Shimizu S, Hirao K, Kanetaka H, Iwamoto T, Chikamori T, Abe K. 2005. Comparative value of brain perfusion SPECT and [123 I]MIBG myocardial scintigraphy in distinguishing between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 33(3), 248-253.
- Hinds HL, Tonegawa S, Malinow R. 1998. CA1 Long-Term Potentiation Is Diminished but Present in Hippocampal Slices from α -CaMKII Mutant Mice. *Learning & Memory*, 5(4), 344-354.
- Huang, H., & Klein, P. S. 2004. The Frizzled family: receptors for multiple signal transduction pathways. *Genome Biology*, 5(7), 234.
- Ittner, L. M., & Götz, J. (2010). Amyloid- β and tau — a toxic pas de deux in Alzheimers disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(2), 65-72.
- Larson ME, Lesné SE. 2011. Soluble A β oligomer production and toxicity. *Journal of Neurochemistry*, 120, 125-139
- Maas T, Eidenmüller J, Brandt R. 2000. Interaction of Tau with the Neural Membrane Cortex Is Regulated by Phosphorylation at Sites That Are Modified in Paired Helical Filaments. *Journal of Biological Chemistry*, 275(21), 15733-15740. doi:10.1074/jbc.m000389200
- Mattson MP. 2004. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature*, 430(7000): 631-639.
- Meneghetti AB. 2014. Avaliação dos Mecanismos envolvidos na Toxicidade de Oligômeros de Peptídeo β - amiloide em Cultura Organotípica de Hipocampo. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- Monteiro MR, Kandratavicius L, Leite JP. 2011. O papel das proteínas do citoesqueleto na fisiologia celular normal e em condições patológicas. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, 17(1), 17-23.
- Morfini G, Szebenyi G, Elluru R, Ratner N, Brady ST. 2002. Glycogen synthase kinase 3 phosphorylates kinesin light chains and negatively regulates kinesin-based motility. *The EMBO Journal*, 21(3), 281-293.
- Nelson PT, Jicha GA, Schmitt FA, Liu H, Davis DG, Mendiondo MS, Markesbery WR. 2007. Clinicopathologic Correlations

- in a Large Alzheimer Disease Center Autopsy Cohort: Neuritic Plaques and Neurofibrillary Tangles “Do Count” When Staging Disease Severity. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 66(12), 1136–1146.
- Preece P, Virley D, Costandi M, Coombes R, Moss S, Mudge A, Jazin E, Cairns N. 2004. Amyloid precursor protein mRNA levels in Alzheimer’s disease brain. *Molecular Brain Research*, 122(1), pp.1-9.
- Sakono M, Zako T. 2010. Amyloid oligomers: formation and toxicity of A β oligomers. *FEBS Journal*, 277(6), 1348-1358.
- Santos, RX, Correia SC, Wang X, Perry G, Smith MA, Moreira PI, Zhu X. 2010. Alzheimer’s disease: diverse aspects of mitochondrial malfunctioning. *Int J Clin Exp Pathol*, 3(6): p. 570-81.
- Schultz C, Ghebremedhin E, Braak E, Braak H. 1999. Sex-Dependent Cytoskeletal Changes of the Human Hypothalamus Develop Independently of Alzheimer’s Disease. *Experimental Neurology*, 160(1), 186-193.
- Decker H. 2010. Disfunção Sináptica e Comprometimento do Transporte Axonal induzidos por Oligômeros do Peptídeo β -amilóide. Tese de doutorado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.
- Viola KL, Klein WL. 2015. Amyloid β oligomers in Alzheimer’s disease pathogenesis, treatment, and diagnosis. *Acta Neuropathologica*, 129(2), 183-206.
- Zempel H, Thies E, Mandelkow E, Mandelkow E. 2010. A Oligomers Cause Localized Ca²⁺ Elevation, Missorting of Endogenous Tau into Dendrites, Tau Phosphorylation, and Destruction of Microtubules and Spines. *Journal of Neuroscience*, 30(36), 11938-11950.
- Zhao W, Felice FG, Fernandez S, Chen H, Lambert MP, Quon MJ, Klein WL. 2007. Amyloid beta oligomers induce impairment of neuronal insulin receptors. *The FASEB Journal*, 22(1), 246-260.