

# Efeitos de Comunicações Persuasivas Sobre a Intenção Comportamental de Tornar-se Doador(a) Regular de Sangue:

Balduino Guedes Fernandes da Cunha<sup>2</sup>  
Mardonio Rique Dias<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Este resumo refere-se à dissertação de mestrado defendida pelo 1º autor (sob a orientação do 2º) como discente-pesquisador do Programa de Pós-Graduação em Psicologia Social/UFPB.

<sup>2</sup> Mestre pela UFPB. Especialidade: Psicologia Social Experimental. Docente Pesquisador do Colegiado de Psicologia da Faculdade São Francisco de Barreiras. Tel.: (77) 3611-8036/(83) 3231-7082. E-mail: balduino@cchla.ufpb.br

<sup>3</sup> Doutor pela UnB. Especialidade: Psicologia Social Experimental. Professor Pesquisador aposentado do Dptº de Psicologia da Universidade Federal da Paraíba. Tel.: (83) 3236 3335. E-mail: mardonio@cchla.ufpb.br

<sup>4</sup> O termo aqui utilizado é

## RESUMO

(Objetivos) Teve-se como objetivos: (1) verificar a presença de yielding<sup>4</sup> para a VD intenção comportamental de tornar-se doador(a) regular de sangue (IC-TDRS); (2) averiguar a influência de comunicações persuasivas (CPs) positiva (CPP), negativa (CPN) e irrelevante (CPI) na explicação da variância da IC-TDRS; (3) examinar a contribuição da Obrigação Moral (OM) e (4) testar a Teoria da Ação Racional (TAR) estendida para o comportamento e a amostra investigados. (Método) Através de planejamento poli-grupal, delineamento só pós-teste e procedimento duplo-cego, designou-se aleatoriamente (agrupamentos sistemáticos) para os Grupos Experimental 1 (CPP) 100 participantes, Experimental 2 (CPN) 97, Controle-Placebo (CPI) 102 e Somente-Controle (sem CPs) 106, todos da Universidade Federal da Paraíba (X = 26,4 anos; DP = 7),

equilibrados quanto ao sexo ( $\div^2_{(1)} = 1,84$ ;  $p > 0,05$ ), que responderam aos instrumentos sobre CPs (Cunha e Dias, 2003) e TDRS (Mello, 2000). **(Resultados)** Uma ANOVA oneway demonstrou que os participantes expostos aos tratamentos experimentais (CPP e CPN) não apresentaram presença de yielding para a IC-TDRS ( $F_{(3;398)} = 1,275$ ;  $p > 0,05$ ). Análises de RLMs (stepwise) demonstraram consideráveis percentuais de variância da IC-TDRS explicados pelas VIs dos grupos da CPP (66,8%), CPN (48,3%) e CPI (57,4%), em contraste às VIs do grupo sem CPs (30,4%) ( $\div^2_{(3)} = 14,23$ ;  $p < 0,005$ ), bem como pela OM nos Grupos Experimental 1 (58,1%), 2 (42,4%) e Controle-Placebo (52,8%). Correlações  $r$  de Pearson, satisfatórias ( $r > 0,44$ ) e significativas ( $p < 0,001$ ), foram observadas entre as variáveis da TAR estendida. **(Conclusão)** A ausência de yielding para a IC-TDRS nos Grupos Experimentais se deveu, provavelmente, ao hiato temporal entre a investigação de Mello (2000) e a aqui realizada. Entrementes, as CPs contribuíram adjetiva e significativamente para explicar a variabilidade da IC-TDRS. A OM demonstrou ter maior influência na decisão dos participantes em desempenhar o comportamento em questão. As correlações (simples e múltiplas) observadas permitiram corroborar empiricamente as validades teórica e metodológica da TAR estendida.

# Aparecimento dos Sinais Clínicos na Doença de Alzheimer: sua Interrelação com a Alteração do Citoesqueleto dos

Pedro Henrique Oliveira Silva<sup>1</sup>

Maria Leonília de A. Machado Amorim<sup>2</sup>

## RESUMO

O artigo é uma revisão bibliográfica que relaciona as alterações do citoesqueleto dos neurônios com o aparecimento dos sinais clínicos na Doença de Alzheimer. Uma doença degenerativa dos neurônios de forma lenta e progressiva cujas alterações cerebrais características são as placas senis e os emaranhados neurofibrilares. Anormalidades de proteínas citoesqueléticas, depósito anormal de neurofilamentos, hiperfosforilação da proteína tau, desorganização dos microtúbulos, filamentos pareados helicoidais, acúmulo de  $\beta$ -amilóide nas placas senis e colapso do citoesqueleto neuronal foram abordados como alterações do cito-esqueleto dos neurônios. Essas alterações acabam levando à formação de emaranhados neurofibrilares e à morte celular. A consequência disso é a alteração do funcionamento normal das áreas cerebrais envolvidas, com o progressivo

<sup>1</sup> Acadêmico de medicina da Faculdade de Medicina Nova Esperança. Rua João Cândio da Silva, 1464 Cep: 58038-342 João Pessoa-PB. Tel.: (71)88187182. E-mail: pedro\_hos@yahoo.com.br

<sup>2</sup> Mestre em Odontologia. Professora da disciplina de Citologia da Faculdade de

aparecimento dos sinais clínicos da doença.

**Palavras chaves:** Alzheimer. Patologia. Citoesqueleto. Sinais clínicos.

## INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença degenerativa dos neurônios de forma lenta e progressiva cujas alterações cerebrais características são as placas senis e os emaranhados neuro-fibrilares. Dentre os neurônios envolvidos, as vias neuronais pertencentes ao sistema colinérgico e suas conexões, são as preferencialmente atingidas.

Trata-se de uma doença que, em sua fase inicial, parece-se com a senilidade do idoso (demência senil), manifestando-se, porém muito cedo (ao redor dos 40 anos). É uma doença clínica e geneticamente heterogênea, apresentando como fatores de risco a história familiar, o aumento da idade e a hereditariedade de certos gens (BORGES-OSÓRIO, M. R., 2002).

A doença de Alzheimer é uma forma de demência de causa desconhecida, cuja incidência aumenta sensivelmente após os 65 anos, atingindo quase a metade dos indivíduos acima de 85 anos. Estudos mostram que alterações no citoesqueleto dos neurônios das áreas corticais envolvidas, estão relacionadas às mudanças neurofibrilares e com o conseqüente aparecimento dos sinais clínicos da doença.

A doença se inicia por alterações da memória, com desorientação têmporo-espacial, confabulações e falsos reconhecimentos. A seguir se instalam as alterações das funções simbólicas, outra característica da moléstia. Apraxia construtiva, agnosia espacial e afasia costumam ser os primeiros achados (FILHO, E. T. C; NETTO, M. P., 2004).

Este artigo trata-se de uma revisão bibliográfica cujo objetivo foi relacionar as alterações do citoesqueleto dos neurônios com os sinais clínicos de um paciente com a doença de Alzheimer.

## MÉTODOS

A pesquisa foi realizada em livros, periódicos, nas bases de dados: LILACS, MEDLINE utilizando as palavras chaves: patologia, citoesqueleto e Alzheimer e seus respectivos correlatos em inglês.

Foram incluídos para análise os artigos que relacionasse a patologia do citoesqueleto mencionando a Doença de Alzheimer, publicados no período de 1994 a 2004.

Foram excluídos aqueles que: abordavam outras doenças neurodegenerativas mesmo que apresentassem um princípio comum na patogênese com a Doença de Alzheimer; aqueles que apenas abordaram a clínica ou tratamento da Doença de Alzheimer; e aqueles que estudaram isoladamente alterações como acúmulo de amiloide, neurotoxicidade, fosforilação da proteína tau, indução de substâncias à lesão, aspectos mutagênicos, proteínas microtubulares, sem o objetivo mostrado nos respectivos resumos de associá-las à Doença de Alzheimer.

## DISCUSSÃO

O aparecimento dos sinais clínicos na Doença de Alzheimer corresponde às características da fase inicial dessa doença. Esses sinais são na maioria das vezes, identificados pelos familiares desses pacientes ou por pessoas bem próximas a eles. Alguns sinais clínicos da Doença de Alzheimer começam a ser vistos com frequência, caracterizando a demência.

Sinais: esquecimento freqüente; colocação de coisas estranhas em locais não apropriados; confusão em relação ao espaço físico, dia, hora; esquecimento de palavras comuns; incapacidade de reconhecer e identificar objetos; perda de interesse e alteração na personalidade (confusão, desconfiança, agressividade).

Esses sinais aparecem pela progressiva morte neuronal devido a neurodegeneração que ocorre nos cérebros de indivíduos portadores dessa doença. Alterações degenerativas que ocorrem nas proteínas fibrilares do citoesqueleto dos neurônios, fazem com

que essas proteínas se acumulem desorganizadamente em novelos no citoplasma neuronal. O acúmulo desorganizado das proteínas fibrilares do citoesqueleto dos neurônios está relacionado com os defeitos funcionais que possam surgir no cérebro desses indivíduos.

Alterações degenerativas nas proteínas fibrilares do citoesqueleto (têm sido consideradas) desenvolvem-se exclusivamente em células neuronais. Entretanto, Nishimura *et al.* (1995), ao examinar cérebros com doença de Alzheimer observaram emaranhados fibrilares não apenas em neurônios corticais, mas também em células da glia subcortical, na substância branca frontal e temporal. Emaranhados fibrilares da glia comumente ocorreram nesta condição da doença, e células da glia podem estar envolvidas sob os processos patológicos similares às células neuronais.

O citoesqueleto de uma célula é responsável por dar forma à célula e por promover transporte de organelas e substâncias dentro dela. No caso dos neurônios, os neurofilamentos são importantes componentes do citoesqueleto axonal. Além de contribuírem para a manutenção da integridade dessas longas estruturas cilíndricas que se estendem a partir do corpo celular do neurônio, eles também contribuem com a formação de espaços entre os diferentes componentes fibrilares do citoesqueleto, permitindo assim o tráfego bidirecional de vesículas e organelas (ALBERTS, B. *et al.*, 2002). Tráfego esse, que é orientado pelos microtúbulos (ocorre sobre os microtúbulos). Numa célula nervosa todos os microtúbulos dos axônios apontam na mesma direção com suas extremidades "mais" na direção do terminal axonal. Ao longo desses trilhos orientados, a célula é capaz de enviar materiais tais como vesículas membranosas, proteínas específicas para secreção, proteínas carreadoras da vesícula sináptica, organelas, que são produzidas no corpo celular, mas requeridas bem mais longe na extremidade do axônio (ALBERTS, B. *et al.*, 2002). Como os microtúbulos apresentam uma instabilidade dinâmica com uma constante desorganização e reorganização de uma estrutura, se faz necessário, a interação das proteínas associadas aos microtúbulos ou MAPs, que se ligam aos microtúbulos e impedem que estes sejam despolimerizados. As principais MAPs são MAP-

1, MAP-2 e tau cujas funções são estabilizar os microtúbulos, impedindo a saída de tubulinas das suas extremidades. Os axônios contêm proteínas tau, ao passo que os dendritos contêm MAP-2. Essas diferenças na distribuição são responsáveis pela organização distinta dos microtúbulos estáveis em axônios e dendritos. Nos dendritos, os microtúbulos estão orientados para ambas as direções: algumas extremidades positivas estão direcionadas para o corpo celular e outras para a periferia. Nos axônios, os microtúbulos estão todos orientados para o lado contrário do corpo celular, com as extremidades positivas e as negativas terminando no citoplasma do axônio (ALBERTS, B. *et al.*, 2004).

A anormalidade de proteínas citoesqueléticas, está relacionada com a Doença de Alzheimer. Pelo fato das proteínas dos neurofilamentos (NF) serem os maiores componentes citoesqueléticos dos neurônios, anormalidade de neurofilamentos pode estar envolvida na patologia da doença (HASHIMOTO R. *et al.*, 1999). NF-L, NF-M e NF-H são subunidades dos hetero-polímeros neurofilamentos; neurofilamentos estes que são estruturas dinâmicas que contém locais de fosforilação por um grande número de proteínas cinases (JULIEN J.P.; MUSHYNSKI W. E., 1998).

Nakamura *et al.* (1997), em seus estudos, analisaram se o depósito anormal de neurofilamento L ocorre paralelamente com o depósito da proteína tau, analisando a distribuição anormal do neurofilamento L em neurônios de cérebro com a doença de Alzheimer. Secções de cérebro demonstrando hipocampo com doença de Alzheimer foram estudadas imunohistoquimicamente. Em cérebros com tipo precoce de aparecimento da Doença de Alzheimer muitos neurônios e neuritos distróficos foram marcados pelo anticorpo enquanto que essas observações não foram vistas em outros cérebros com tipo de aparecimento tardio ou cérebros controle. Esse dado pode sugerir o real envolvimento do depósito anormal dos neurofilamentos no aparecimento dos sinais clínicos da Doença de Alzheimer.

Segundo Nakamura *et al.* (1997), o envolvimento de proteínas dos neurofilamentos na patologia da Doença de Alzheimer segue um diferente caminho da proteína tau. Tau é uma proteína altamente

hidrofílica que contém resíduos aminoácidos polares e carregados, que está associada aos microtúbulos e que contribui à organização do citoesqueleto (MACCIONI, C. *et al.*, 2003). A proteína tau é por sinal, um dos componentes essenciais dos microtúbulos, onde é encontrado em estado polimerizado. O grau de fosforilação da tau determina a sua capacidade de estabilizar os microtúbulos, integrantes fundamentais do citoesqueleto, essenciais para a manutenção da estrutura neuronal e o transporte axonal de diversas substâncias, incluindo os neurotransmissores (FORLENZA, O. V.; GATTAZ, W. F., 1998).

O paciente com Doença de Alzheimer começa a ter algumas atitudes incoerentes, começa a repetir algumas histórias; vestir roupa que não é dele sem se dar conta; ofender pessoas que ele nem sequer conhecia. A estabilidade dos microtúbulos dos neurônios do paciente pode estar afetada, devido à hiperfosforilação da proteína tau. Com a hiperfosforilação da proteína tau, ocorre a sua despolimerização; em consequência disso, a proteína tau não será capaz de estabilizar os microtúbulos dos axônios. Esses microtúbulos se desorganizam, passam a não estar orientados na mesma direção, prejudicando o transporte de vesículas membranosas, proteínas, nutrientes e organelas ao longo do axônio, uma menor estabilidade do citoesqueleto, favorece a morte neuronal (FORLENZA, O. V.; GATTAZ, W. F., 1998). Assim formam-se os emaranhados neurofibrilares a partir do colapso do citoesqueleto neuronal.

O colapso do citoesqueleto neuronal acontece pelas alterações que ocorrem nos microtúbulos. Essas alterações ao favorecer a morte do neurônio envolvido comprometem o circuito dos neurônios das inúmeras conexões das áreas corticais envolvidas. Como a Doença de Alzheimer é uma doença progressiva, a sucessiva morte de neurônios compromete de forma direta no aparecimento dos sinais clínicos. Por exemplo, em áreas envolvidas nos processos de memória uma progressiva morte de neurônios prejudicará consideravelmente o armazenamento de informações. Essas informações se perdem e o esquecimento passa a ser freqüente.

A passagem das vesículas com os neurotransmissores pelo axônio também fica comprometida, pois não haveria orientação dos



microtúbulos adequada. Segundo a redução da neurotransmissão colinérgica pode favorecer certos processos intracelulares relacionados à formação de b-amilóide (Ab) e à hiperfosforilação da proteína tau. Dois subtipos de receptores muscarínicos (m1 e m3), por exemplo, ao ativar a proteinocinase C (PKC) e liberar cálcio a partir de estoques intracelulares, respectivamente, desencadeiam cascatas de eventos que levam à inativação das enzimas b-secretase e glicogênio-sintase-cinase (GSK) -3, resultando respectivamente na diminuição da formação de b-amilóide (Ab) (pelo aumento do metabolismo secretor da proteína precursora do amilóide) e da fosforilação da tau (FORLENZA, O. V.; GATTAZ, W. F, 1998).

A cognição do paciente com Doença de Alzheimer torna-se não constante. Ele passa a perceber que não consegue resolver coisas simples do dia-a-dia. Amplas alterações neuríticas e sinápticas no neocórtex e sistema límbico são caracteristicamente encontradas na DA. A expressão neuronal anormal da proteína precursora de amilóide (APP) e proteínas citoesqueléticas em estágios precoce pode estar envolvido no mecanismo da patologia sináptica na DA. Estudos quantitativos recentes têm mostrado que perda sináptica no córtex é o maior correlato de padrões de declínio cognitivo na DA. A perda sináptica na DA está acompanhada por perda e brotamento aberrante neuronal. Estudos em casos principiantes de DA têm mostrado que a perda sináptica ocorre muito cedo na progressão da doença precedendo a formação de emaranhados e perda neuronal. Isso acarreta o prejuízo ao terminal sináptico, fator que tem um papel central na patogênese (MASLIAH, E., 1994).

A doença faz com que o paciente perca a memória, e tendo momentos de lucidez e afirmações convictas, poucos acreditam que esteja doente. Segundo MACCIONI C. *et al.*, as investigações mais recentes sobre a enfermidade de Alzheimer tem confirmado que o processo de degeneração neurofibrilar gera uma disfunção das células nervosas, ocasionando numa etapa mais avançada a morte seletiva de certas populações neuronais, especialmente em regiões do hipocampo, da face ventromedial do lobo temporal e nos núcleos de Meynert, áreas envolvidas no processo de memorização

cujos danos estão diretamente relacionados com o aparecimento dos sinais clínicos da Doença de Alzheimer. É importante estar ciente que mudanças neuropatológicas tais como neurites distróficas e a presença da proteína tau anormal, característicos da enfermidade de Alzheimer, podem acontecer em outras regiões e sistemas a depender da progressão da doença. Por exemplo, mudanças citoesqueléticas e patologia da tau no epitélio olfatório podem ocorrer predominantemente em estágios tardios da DA (HOCK C. *et al.*, 1998).

Com a evolução da doença de Alzheimer, nos estágios tardios, danos provocados pelas mudanças neuropatológicas e alterações do citoesqueleto dos neurônios acabam por atingir áreas cerebrais responsáveis por outros processos cognitivos.

O núcleo basal de Meynert é a maior fonte de inervação colinérgica cortical. Sassin *et al.* (2000), estudaram a evolução da doença de Alzheimer relacionada às mudanças citoesqueléticas nesse núcleo. O gradual desenvolvimento da patologia neurofibrilar no núcleo basal de Meynert compara-se a progressão da DA relacionada a estágios no córtex cerebral. Uma variedade de alterações citoesqueléticas distinguíveis morfológicamente são observadas em amplas células nervosas que predominam no núcleo basal de Meynert. Baseado nessas alterações celulares observou-se uma seqüência de deterioração do citoesqueleto. Inicialmente, a proteína tau anormal é distribuída difusamente através do corpo celular e dos sistemas neuronais, subsequentemente é agregado a formar um emaranhado neurofibrilar que aparece como uma inclusão somática esférica, os processos celulares gradualmente tornam-se fragmentados, e finalmente a célula mãe morre, deixando para trás um emaranhado morto extraneuronal.

No âmbito histopatológico, a enfermidade de Alzheimer se caracteriza principalmente pela formação de dois tipos de agregados protéicos: **emaranhados neurofibrilares**, que se localizam no interior do neurônio e as **placas senis** imbricadas no espaço extracelular (MACCIONI, C. *et al.*, 2003; FORLENZA, O. V.; GATTAZ, W. F., 1998).

Os emaranhados neurofibrilares constituem a principal lesão intraneural encontrando-se de preferência nos corpos neuronais

e dendritos apicais. Segundo Rissman *et al.* (2004), proteases de cisteína e aspartato envolvidas em apoptose estão ativadas precocemente na progressão da DA e pode ter um papel na perda neuronal e na patologia dos emaranhados neurofibrilares. Em menor proporção se encontram em dendritos distais, como os filamentos dos terminais axônicos e dendritos e em prolongamentos distróficos dos corpos neuronais, que rodeiam os núcleos centrais de algumas placas de amilóide. Dois processos diferentes induzem as mudanças dendríticas relacionadas à DA. Um processo está ligado à resposta plástica associada com deafferenciação, que é, transneuronalmente de longa duração induzido a mudanças regressivas na estrutura e geometria dendrítica, e o outro processo está associado com alterações severas dos dendritos – e do citoesqueleto da parte da célula nervosa que contém os núcleos, como vistas em neurônios com a patologia neurofibrilar da DA, que é a formação dos filamentos pareados helicoidais (FPH) formados pela proteína associada ao microtúbulo hiperfosforilada tau (ANDERTON, B.H *et al.*, 1998).

Os FPHs compreendem uma rede filamentosa compacta formada pelos filamentos pareados helicoidais, os quais constituem agregados da proteína tau hiperfosforilada. Estas estruturas anômalas geram sérios transtornos na atividade neuronal, provocando uma perda em sua capacidade de transmitir mensagens nervosas e ocasionando finalmente o processo neurodegenerativo (MACCIONI, C. *et al.*, 2003).

As placas senis são lesões multicelulares esféricas que contém no centro depósitos extracelulares de um peptídeo de 40-43 aminoácidos, denominado b amilóide (A $\beta$ ). Esse centro é rodeado por micróglia, astrócitos ativos e neuritos distróficos. Normalmente, A $\beta$  é produzido em níveis muito baixos e a forma majoritária (90%) corresponde ao peptídeo A $\beta$  1-40 com uma baixa capacidade de agregação. Entretanto na enfermidade de Alzheimer o peptídeo A $\beta$  sintetizado corresponde ao peptídeo A $\beta$  1-42/43 altamente hidrofóbico e com uma estrutura secundária de lâmina b que induz a formação de agregados. O peptídeo A $\beta$  provém de um processo proteolítico da proteína precursora b amilóide (APP). APP é uma proteína transmembrana do tipo I que se transloca co-traducionalmente no

retículo endoplasmático que segue a via secretora até sua localização na membrana plasmática. A APP parece exercer papel importante na facilitação do crescimento neuronal, na sobrevivência da célula, na adesão entre células e entre o neurônio e matriz cerebral. Através desta via secretora, APP sofre uma proteólise por várias secretases denominadas  $\alpha$ ,  $\beta$ , liberando-se secretados em vesículas luminares ao espaço extracelular. O peptídeo citotóxico Ab se produz pela ação conjunta das secretases  $\alpha$  e  $\beta$ . Nos cérebros de indivíduos portadores da Doença de Alzheimer, o b-amilóide (Ab) é depositado em placas senis e na parede dos vasos sanguíneos (MACCIONI, C. *et al.*, 2003). Entre os efeitos neurotóxicos do Ab, relacionam-se alterações do crescimento dos neuritos, apoptose, maior vulnerabilidade à exitotoxicidade e desestabilização da homeostase do  $Ca^{++}$  intracelular, além da perda da atividade fisiológica do metabólito secretado APPs da proteína precursora de amilóide (APP) (FORLENZA, O. V.; GATTAZ, W. F, 1998).

Por a apolipoproteína E (ApoE) já tido sido encontrada nas placas senis e emaranhados neurofibrilares, esta possivelmente estaria envolvida com o processo patológico associado à Doença de Alzheimer. A ApoE é uma proteína associada a lipoproteínas plasmáticas que modula o metabolismo e excreção de colesterol e outras lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Tem papel fundamental no processo de mobilização e redistribuição de colesterol para a regeneração do sistema nervoso central e periférico, e para o metabolismo lipídico normal do cérebro (ALMEIDA, O. P, 1997).

A ApoE apresenta polimorfismo que é determinado pelos alelos E4 (Cys 112'™ Arg), E3 (cys 112) e E2 (Arg 148'™ Cys). Possui alta afinidade por placas senis e forma um complexo estável com o  $\beta$ -amilóide. Nesse sentido a ApoE poderia agir por meio de dois mecanismos patogénéticos distintos: alterando o balanço entre deposição e depuração de  $\beta$ -amilóide em favor de um aumento na formação de placas senis e amilóide vascular; e afetando a taxa de fosforilação da tau em favor de formação de emaranhados neurofibrilares. Outros autores especulam que não seria a presença de E4 e sim a ausência de E2/E3 que determinaria o início das alterações

patológicas associadas a DA. Esse modelo propõe que a presença de E2/E3 facilitaria a ligação da tau com os microtúbulos, ajudando, portanto, na formação e estabilização do citoesqueleto celular. Ou seja, E2/E3 evitariam a fosforilação anormal da tau, enquanto a presença de  $\beta$ -amilóide facilitaria esse processo (ALMEIDA, O. P., 1997).

Enquanto a ApoE 4 facilita a formação de placas senis, a ApoE2/3 parece inibir a formação de emaranhados neurofibrilares ao facilitar a agregação de microtúbulos. Esses eventos podem estar envolvidos na produção de um quadro demencial, como na DA, quando as placas senis ou os emaranhados neurofibrilares levam à disfunção neuronal que por sua vez provoca a morte celular e o conseqüente quadro de demência (ALMEIDA, O. P., 1997).

A doença de Alzheimer está associada com um padrão específico de mudanças patológicas no cérebro que resulta em neurodegeneração e no progressivo desenvolvimento de demência. Sinais patológicos comuns da doença incluem placas beta-amilóide, neuritos distróficos associados com placas e emaranhados neurofibrilares dentro de corpos celulares de nervos. O desenvolvimento de placas beta-amilóide no cérebro pode causar danos físicos aos axônios, e a estimulação prolongada anormalmente da resposta neuronal a este tipo de lesão resulta nas profundas alterações citoesqueléticas que estão presentes na patologia neurofibrilar e na neurodegeneração (VICKERS J.C. *et al.*, 2000).

O indivíduo com Doença de Alzheimer que tinha uma ótima memória, começa, aos poucos, a ficar recluso ao silêncio. O raciocínio não fica mais tão rápido. A concentração de emaranhados neurofibrilares nos seus neurônios pode estar aumentando. A presença de fusos ou emaranhados neurofibrilares é considerada fundamental para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer, e sua concentração e distribuição tem sido consistentemente correlacionadas com a gravidade da demência. Fusos neuro-fibrilares são predominantemente formados por acumulações de pares de filamentos helicoidais, e a proteína associada a microtúbulos – tau – é um de seus componentes fundamentais (ALMEIDA, O. P., 1997).

Já Segundo Maccioni *et al.* (2003), investigações recentes indicam que um evento molecular determinante na patogênese de demências tal como a Alzheimer é a formação e presença dos filamentos pareados helicoidais (FPH); e que outras desordens de importância nesta enfermidade, como os depósitos de A $\beta$  não são suficientes para causar a Enfermidade de Alzheimer. Existe evidência que a distrofia neurítica se correlaciona com a expressão de formas de demência clínica e que os pacientes podem tolerar certos níveis de amiloidose, antes de apresentar sinais de distúrbios cognitivos.

A formação de placas senis é comum no envelhecimento normal, encontrando-se raras vezes emaranhados sem a presença de placas senis. Pelo que se tem considerado o depósito de A $\beta$  precede à formação de emaranhados neurofibrilares. O peptídeo Ab induz alterações na via normal de sinalização mediada pelo sistema da proteína cinase cdK5 ativada pelas proteínas p35 e p39 gerando hiperfosforilação da proteína tau (MACCIONI, C. *et al.*, 2003). Segundo Rissman *et al.* (2004), acumulação A beta causa ativação da enzima caspase, levando à divisão pela caspase da tau, e que este é um evento precoce, que pode preceder hiperfosforilação na evolução da patologia dos emaranhados da DA.

Em se tratando de vias de sinalização, existem mecanismos de sinalização degenerativo e protetor na patologia neurofibrilar de DA. Alterações moleculares nos emaranhados neurofibrilares estão envolvidas no mecanismo neurodegenerativo. Algumas das manifestações dos emaranhados neurofibrilares resultam da ativação da cascata de sinalização neuroprotetora tal como aquelas induzidas por fatores neurotróficos. E que fatos crescentes envolvem radicais livres e cálcio no mecanismo de lesão neuronal (incluindo patologia citoesquelética) e morte na DA (MATTSON, M. P., 1995).

É possível que a formação de filamentos pareados helicoidais (FPH) e de placas senis, dois eventos celulares chaves na Enfermidade de Alzheimer, complementar a perda da atividade dos neurônios afetados. A partir dos achados dos FPH (que se formam a partir da proteína tau), se tem considerado que existe uma relação entre essas inclusões e o citoesqueleto dos neurônios (MACCIONI, C. *et*

*al.*, 2003).

Em condições normais do neurônio, a proteína tau joga um papel fundamental na modulação da formação dos microtúbulos, polímeros essenciais para manter a dinâmica do citoplasma, nos processos de transporte no interior do neurônio e na formação do fuso mitótico em células em divisão. A tau promove a polimerização de tubulina *in vitro* e agregação de microtúbulos *in vivo*. Ela associada aos FPHs é anormalmente fosforilada (ALMEIDA, O. P., 1997).

Os FPHs são os componentes principais dos emaranhados neurofibrilares e concentram a proteína tau em estado hiperfosforilado (FORLENZA, O. V.; GATTAZ, W. F; 1998). Há evidências de que a capacidade de formar microtúbulos estáveis é recuperada com a desfosforilação da tau. Entretanto, devido a uma alteração nos sinais reguladores, por um mecanismo ainda desconhecido, a proteína tau se dissocia dos microtúbulos formando agregados intracelulares e produzindo uma disfunção neuronal. Existem evidências sugerindo que a tau fosforilada é menos capaz de polimerizar tubulina, e ao invés, agrega-se na forma de FPH o que a torna altamente insolúvel. Como consequência ocorre uma ruptura do citoesqueleto celular que leva inicialmente a uma disfunção e posteriormente à morte neuronal (MACCIONI, C. *et al.*, 2003).

Aos poucos o cérebro do indivíduo com Doença de Alzheimer vai se degenerando, morrendo. O paciente, na maioria das vezes, não tem noção da doença, tem sensação de que acontece alguma coisa estranha com ele, sem saber discernir. Nos cérebros dos pacientes com Doença de Alzheimer o citoesqueleto é progressivamente rompido e substituído pelo aparecimento dos pacotes dos FPHs que são compostos principalmente de formas hiperfosforiladas da proteína tau. Ao contrário da tau normal que contém dois ou três grupos fosfatos, a tau solúvel e hiperfosforilada de cérebro com DA (DAP-tau) contém 5-9 mol de fosfato por mol da proteína. Os neurônios com emaranhado neurofibrilar de FPH carece de microtúbulos. A razão para o rompimento do citoesqueleto pode por conseguinte ser alguma alteração ou na tau ou em outras proteínas associadas aos microtúbulos (ALONSO, A. del C. *et al.*, 1994).

De acordo com os estudos e sugestões de Alonso *et al.* (1994), a fosforilação anormal da tau é uma causa provável do colapso do sistema de microtúbulos em neurônios de cérebros com a DA porque a DAP-tau não liga à tubulina e inibe a montagem *in vitro* de tau normal e tubulinas dentro dos microtúbulos. A tau alterada inibe a montagem dos microtúbulos, provavelmente através de sua ligação à tau normal. Isso faz com que a tau normal fique indisponível para a interação com a tubulina.

A formação de FPH de tau anormalmente fosforilada nos neurônios afetados constitui uma das lesões mais características do cérebro com DA. Nesses neurônios com emaranhados neurofibrilares de FPH, o citoesqueleto é acentuadamente rompido e os microtúbulos são vistos raramente.

Na busca por uma causa e um mecanismo do colapso do sistema de microtúbulos, a tau anormalmente fosforilada é funcionalmente inativa em ligar-se a tubulina e em estimular a montagem dos microtúbulos; que a atividade em promover a montagem do microtúbulo da tau anormal é restaurada pela desfosforilação; que os níveis da tau normal/funcional em citosol de cérebro de pacientes com DA são aproximadamente 35% mais baixo do que aqueles em pacientes controle sem DA; que a tau anormalmente fosforilada inibe a tau promotora da montagem de tubulina dentro dos microtúbulos; e que os ligamentos da tau anormal com a tau normal e não com a tubulina, sugerem inibição da montagem por interação com a tau normal (ALONSO, A. del C. *et al.*, 1994).

Em cérebro com a DA, a tau pode ser isolada de diferentes partes: uma fração citosólica; tau anormalmente fosforilada que não é polimerizada em FPH e em sedimentos; e como um componente de FPH. A tau humana contém seis isoformas que resultam de um processo de *splicing* alternativo. O domínio C-terminal contém 3 a 4 seqüências repetitivas envolvidas na união da tau aos microtúbulos e que são chaves para a capacidade de promover seu ajuntamento (MACCIONI, C. *et al.*, 2003).

Em célula e molécula, estudos permitiram explicar a estrutura de domínios de tau e localizar intracelularmente um grupo de



isoformas dessa proteína, descobrindo assim o papel essencial de polipeptídeos de tau como mediadores da interação entre os diferentes filamentos que formam a citoarquitetura (MACCIONI, C. *et al.*, 2003).

O paciente com Doença de Alzheimer passa a se desorientar, por exemplo, não distingue quanto ao tempo em que as coisas estão sendo feitas. A desorientação pode progredir e se tornar constante. Isso pode ser reflexo da incapacidade de promover a montagem dos microtúbulos dos neurônios. Em alguns estudos, certos domínios da proteína tau demonstraram que o domínio de repetições se autoagrega em forma mais rápida que a proteína completa e que é este domínio que forma o centro dos FPHs. Embora se tenha estudado que a agregação pode acelerar-se quando tau é dimerizado por oxidação, pela adição de poliânion como heparina ou RNA, ou pela adição de ácidos graxos. Tem sido relatado que a tau normal é capaz de agregar-se (ALONSO, A. del C *et al.*, 1994; MACCIONI, C. *et al.*, 2003). Se a tau auto-associa na presença da tubulina não se sabe, mas se este for o caso, pesquisas sugerem que essa associação não interfere com a habilidade de promover a montagem do microtúbulo, porque os incrementos na quantidade da tau produzem incrementos no conjunto da tubulina. Segundo Alonso *et al.* (1994), é possível que a fosforilação anormal da tau aumenta a afinidade para a tau normal, competindo com a tubulina para a tau e fazendo-a incapaz de promover a montagem do microtúbulo.

Uma das causas pelas quais se produz uma mudança na funcionalidade da tau é a fosforilação anormal em sítios importantes de sua estrutura, essencialmente em resíduos serina/treonina (Ser/Thr) seguidos de prolina (Pro): Ser202, Thr205, Ser396 e Ser404. Tais fosforilações são catalisadas por duas proteínas cinases: o sistema cdk5/p35 e o Gsk3b. Achados de Busciglio e colaboradores mostraram que as fosforilações anormais em tau poderiam ser induzidas por A $\beta$ , o que traria consigo a perda da capacidade de tau de unir-se a microtúbulos. Isso permitiu encontrar uma via de se conectar entre os eventos que ocorrem depois da agregação de A $\beta$  no cérebro e as mudanças na função da tau. Maccioni *et al.* (2003) descobriram que

Aâ gatilha a cascata de sinais que envolvem o sistema da cinase cdk5 e o seu ativador p35 o que promoveria o primeiro tipo de fosforilações anômalas em tau, seguido por hiperfosforilações em Ser396 e Ser404 pela cinase Gsk3b.

Cdk5 é uma enzima chave no processo de migração neuronal durante o desenvolvimento do cérebro, além de participar no processo de desenvolvimento neurítico, na estrutura e plasticidade da sinapse, processos de guia axonal e em fenômenos de adesão celular.

O tratamento de células do hipocampo com concentrações crescentes de Ab em sua forma fibrilar incrementa os níveis de fosforilação nos peptídeos Ser202 e Thr205, expondo esses fosfolipídeos de tau, aos que são reconhecidos pelo anticorpo AT8 que identifica a tau do tipo Alzheimer nos FPHs. Isso mostra o papel crítico destas fosforilações no processo neurodegenerativo.

Nos estudos com células do hipocampo, observou-se que ao bloquear a atividade da enzima cdk5 com inibidores como rascovitina e butirolactona protegia-se os neurônios da morte neuronal provocada por fibrilas de Aâ. A desregulação de cdk5 tem sido confirmado de mais em ensaios in vivo, utilizando-se modelos transgênicos que sobre expressam a proteína APP e que acumulam maiores níveis de placas de amilóide, assim como em cérebros post-mortem de pacientes com a Enfermidade de Alzheimer (MACCIONI, C. *et al.*, 2003).

Detalhados estudos em moléculas demonstraram que a ativação de cdk5 se devia à formação de um complexo altamente estável entre cdk5 e p35, como resultado de fosforilações em cdk5 por sistemas como a proteína cinase dependente de cálcio e calmodulina ou por caseína cinase1. Além disso, em cérebros post-mortem, se tem observado que a hidrólise da proteína de membrana p35 e p25 que se libera ao citosol parecem ser cruciais nesta ativação.

O paciente com Doença de Alzheimer passa a fazer coisas estranhas, tais como: lavar as roupas e deixá-las com sabão, colocar o que era da geladeira no armário, e o que era do armário na geladeira. Esses sinais clínicos estão associados à patologia do citoesqueleto dos neurônios. No citoplasma celular, tau existe normalmente fosforilada.

Essas modificações, segundo Maccioni *et al.*, (2003), na proteína tau pós traduções regulariam a capacidade da tau para associar-se aos microtúbulos e a outros filamentos do citoesqueleto. Para Alonso *et al.* (1994), há uma deficiência na montagem dos microtúbulos do citosol de cérebro de pacientes com a DA; e esta falta está ligada a fosforilação anormal da tau e da sua polimerização em FPH.

A desfosforilação do citosol do cérebro com DA com fosfatase alcalina conduziu a um aumento na atividade promotora de microtúbulo. De acordo com os autores desse estudo, isso sugere que a DAP-tau no extrato também poderia ser reativada por desfosforilação. Entretanto em um extrato citosólico do cérebro, a tau não é a única proteína que pode promover a montagem do microtúbulo; a proteína associada ao microtúbulo 2 (MAP-2) pode também estar presente e sua atividade é modulada também por seu grau de fosforilação. Assim o aumento na montagem do microtúbulo obtido com o citosol desfosforilado não pode excluir o envolvimento das proteínas além da tau (ALONSO, A. del C. *et al.*, 1994).

A proteína DAP-tau não contribuiu à atividade promotora da montagem encontrada quando os extratos do citosol de cérebro com DA foram usados; isso porque a DAP-tau possui mínima atividade promotora de microtúbulos. A proteína alterada poderia inibir a montagem porque os níveis de microtúbulos formados com extratos do citosol com DA foram mais baixo do que aqueles formados com extratos de citosol controle. O efeito inibitório da DAP-tau foi confirmado em um sistema de tubulina purificada e tau normal em que a DAP-tau inibiu a tau de promover a montagem de tubulina. Esse efeito inibitório da DAP-tau pode ser a razão para o nível baixo de polimerização encontrado com extrato citosólico com DA (ALONSO, A. del C. *et al.*, 1994).

Ao estudar o mecanismo pela qual a DAP-tau pode inibir a montagem do microtúbulo, os pesquisadores citados testaram as interações entre a DAP-tau, tau normal e tubulina; e encontraram que a DAP-tau foi capaz de ligar a tau normal mas não a tubulina. Esses resultados indicam que a inibição da montagem do microtúbulo pode ser causada por uma interação da DAP-tau com a tau normal

no sistema purificado; e que a inibição vista no conjunto com os extratos citosólicos com DA é o resultado de uma interação da DAP-tau com tau normal.

O paciente com DA passa a não reconhecer mais os amigos, familiares. Acredita que todos o perseguem, chegando ao cúmulo de acreditar que alguns o matarão ou roubarão seu dinheiro. O paciente pode também tornar-se agressivo alterando sua personalidade. Esses sinais podem estar associados com a hiperfosforilação da proteína tau. Na Enfermidade de Alzheimer, tau se hiperfosforila nos sítios chaves, o que muda sua dinâmica de ação na regulação dos moldes de interação dentro do citoesqueleto provocando sua auto-associação e formação, em forma progressiva, dos FPHs. Ao mencionar a proteína tau no cérebro fetal que aparece também hiperfosforilada, e que alguns sítios de fosforilação da tau fetal se tem encontrado também nos FPHs, Maccioni *et al.* (2003), sugerem que a incorporação de tau aos FPHs se poderia derivar de uma alteração nos mecanismos que controlam sua fosforilação, o que levaria a mudanças conformacionais nesta proteína. Isto implicaria mudanças na regulação da atividade dos sistemas de proteínas cinases e fosfatases específicas envolvidas nesta modificação de tau. Um fato que se tem descrito é a hiperfosforilação de tau pela cinase ativada por mitógenos (MAPK).

No sistema nervoso em desenvolvimento, a perda da estabilidade dos microtúbulos (pela hiperfosforilação) determina maior plasticidade celular e é essencial para o crescimento e diferenciação morfológica dos neurônios. Já no cérebro maduro, a manutenção da tau em estado pouco fosforilado confere às células nervosas a estabilidade necessária para sua homeostase. Em neurônios afetados, a perda de microtúbulos determina alterações estruturais e funcionais, levando à morte celular e à formação de emaranhados neurofibrilares (FORLENZA, O. V.; GATTAZ, W. F, 1998).

Segundo Maccioni *et al.* (2003), os estudos de Mandelkow e colaboradores têm indicado a via da oligomerização de tau para formar dímeros, tetrâmeros e finalmente polímeros de tau hiperfosforilada.

Sugerindo que o comprimento estrutural da tau estaria determinado por seu domínio de ajuntamento e que os monômeros da proteína tenderiam a se associar em forma antiparalela. Construções da tau que contém as seqüências repetitivas tem toda a informação para formar FPHs por si mesmo, mesmo sem mediar a fosforilação.

Uma vez que tau se tem hiperfosforilado e se acumula nos neurônios, o equilíbrio entre cinases e fosfatases é afetado, e estas não conseguem reverter às modificações irreversíveis em tau. A este nível de progresso na patogênese da neurodegeneração, a tau anormalmente modificada é substrato de reações de glicosilação não enzimática e de sua oligomerização em agregados que constituíram os centros de nucleação para a formação dos FPHs. As glicosilações são por sua vez determinantes na estabilização estrutural dos FPHs e portanto na patogênese da Doença de Alzheimer. As glicosilações correspondem à condensação de um grupo aldeído de um açúcar com grupos NH<sub>2</sub> livres tal como e-amino de lisinas reativas na proteína para formar uma base de Schiff. O produto obtido por adição sofre rearranjos irreversíveis para formar um produto que resulta de uma modificação covalente (MACCIONI, C. *et al.*, 2003).

Isso culmina no aparecimento dos sinais clínicos da Doença de Alzheimer, pois a proteína tau fica incapaz de atuar na estabilização do microtúbulo do citoesqueleto neuronal quando se hiperfosforila. Acaba se acumulando afetando o equilíbrio enzimático (que por meio da fosfatase poderia desfosforilar-se e retomar sua função) e contribuindo para formar os filamentos pareados helicoidais. Esses por sua vez sofrem reações químicas de glicosilações que os deixam mais estáveis. Sem a função da tau e com a formação desses agregados de uma forma desorganizada o transporte de vesículas sinápticas, nutrientes e organelas ficam prejudicados com a conseqüente morte neuronal. O que afeta em cheio a transmissão dos impulsos nervosos. Começam a aparecer os freqüentes esquecimentos; dificuldade em fazer interconexões nas áreas do cérebro nas quais houve morte neuronal por alterações conformacionais do citoesqueleto, como ter dificuldade em realizar tarefas complicadas, uso de palavras

incorretas e confusão em relação às orientações espaciais e temporais.

A estabilidade dos emaranhados neurofibrilares e o alto índice de lisina em tau fazem que essas estruturas sejam alvo molecular para reações de glicolisação. Investiga-se, se a glicolisação é um evento posterior às primeiras etapas de agregação da tau. Entretanto, se tem descrito que ocorreria através de um tempo prolongado para fazer estas proteínas gradualmente mais insolúveis, promovendo a agregação dos FPHs. Em estudos in vivo, a tau purificada de tecido nervoso se autoagrega para formar fibras do tipo dos FPHs (MACCIONI, C. *et al.*, 2003).

A proteína tau que forma as fibras do tipo dos FPHs encontram-se principalmente hiperfosforilada e de acordo com ALONSO, A. del C. *et al.*, a fosforilação anormal da tau causa provavelmente o rompimento do microtúbulo por decréscimo dos níveis da tau funcional em duas maneiras: diretamente, diminuindo sua atividade em promover microtúbulo e indiretamente ligando a tau normal e fazendo-a incapaz de promover a montagem do microtúbulo. A desfosforilação restaura esse déficit funcional da tau. Um rompimento do sistema de microtúbulos pode conduzir a um colapso de transporte axoplasmático e, conseqüentemente, uma degeneração retrógrada dos neurônios afetados.

## CONCLUSÃO

Observou-se neste estudo que a alteração e os mecanismos que contribuem para a alteração do citoesqueleto dos neurônios levam a perda de microtúbulos, determinado por alterações estruturais e funcionais da célula neuronal. Isso acaba levando à formação de emaranhados neurofibrilares e à morte celular. A conseqüência disso, tomando um âmbito global das áreas cerebrais envolvidas, é a alteração do funcionamento normal dessas áreas. A Doença de Alzheimer começa a se instalar e a aparecer progressivamente os

sinais clínicos da demência.

## ABSTRACT

The article is a bibliographical revision that relates the alterations of cytoskeletal of the neurons with the appearance of the clinical signals in the Alzheimer's disease. A degenerative disease of the neurons of slow and gradual form whose characteristic cerebral alterations are the senile plaques and the neurofibrillary tangles. Cytoskeletal protein abnormalities, abnormal deposit of neurofilament, hyperphosphorylation of the protein tau, disorganization of the microtubule, paired helical filaments, accumulation of  $\beta$ -amyloid in the senile plaques and collapse of neuronal cytoskeletal had been broached as alterations of cytoskeletal of the neurons. These alterations finish taking to the formation of neurofibrillary tangles and the cellular death. The consequence of this is the alteration of the normal functioning of the involved cerebral areas, with the gradual appearance of the clinical signals in the disease

**Words keys:** Alzheimer. Cytoskeletal pathology. Clinical signals.

## REFERÊNCIAS

ALBERTS, B., *et al.* **Fundamentos da biologia celular:** uma introdução à biologia molecular da célula. 2. reimp. Porto Alegre: Artmed, 2002, p.537-538.

ALBERTS, B. *et al.* **Biologia molecular da célula.** 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004, p. 935.

ALMEIDA, O. P. Biologia molecular da doença de Alzheimer: uma luz no fim do túnel? **Rev. Ass. Méd. Brasil**, n. 43, v.1, 1997, p. 77-81.

ALONSO, A. del C. *et al.* Role of abnormally phosphorylated tau in the

breakdown of microtubules in Alzheimer disease. **Neurobiology Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 91, Jun. 1994, p. 5562-5566.

ANDERTON, B. H. *et al.* Dendritic changes in Alzheimer's disease and factors that may underlie these changes. **Prog Neurobiol**, n. 55, v. 6, Aug.1998, p.595-609.

BORGES-OSÓRIO, M. R.; ROBINSON, W. M. **Genética humana**. 2. ed. São Paulo: Artmed, 2002, p.347-349.

FILHO, E. T. C.; NETTO, M. P. **Geriatria: fundamentos, clínica e terapêutica**. São Paulo: Atheneu, 2004, p. 54-55.

FORLENZA, O. V.; GATTAZ, W. F. Influência de mecanismos colinérgicos nos processos neurodegenerativos relacionados à formação de amiloide e à fosforilação da proteína tau. **Revista de Psiquiatria Clínica (São Paulo)**, n. 25, v. 3, maio-jun. 1998, p. 114-117.

HASHIMOTO, R. *et al.* Quantitative analysis of neurofilament proteins in Alzheimer brain by enzyme linked immunosorbent assay system. **Psychiatry Clin Neurosci**, n. 53, v. 5, Oct. 1999, p. 587-91.

HOCK, C. *et al.* Histological markers in nasal mucosa of patients with Alzheimer's disease. **Eur Neurol**, n. 40, v. 1, Jul. 1998, p. 31-6.

JULIEN J. P.; MUSHYNSKI W. E. Neurofilaments in health and disease. **Prog Nucleic Acid Res Mol Biol**, n. 61, 1998, p.1-23.

MACCIONI, C. *et al.* Nuevos paradigmas en el estudio de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Santiago, **Rev. Chilena de Neuro-psiquiatria**, v. 41, sup. 2, nov. 2003, p. 33-46.

MASLIAH, E. *et al.* Synaptic and neuritic alterations during the progression of Alzheimer's disease. **Neurosci Lett**, n.174, v.1, Jun. 6, 1994, p.167-72.

MASLIAH, E. Mechanisms of synaptic dysfunction in Alzheimer's disease. **Histol Histopathol**, n. 10, v. 2, Apr.1995, p. 509-19.

MATTSON, M. P. Degenerative and protective signaling mechanisms in the neurofibrillary pathology of AD. **Neurobiol Aging**, n. 16, v. 3, May-Jun. 1995, p. 447-57; discussion p. 458-63.

NAKAMURA, Y. *et al.* Abnormal distribution of neurofilament L in neurons with Alzheimer's disease. **Neurosci Lett**, n. 225, v. 3, Apr. 11, 1997, p. 201-4.

NISHIMURA, M. *et al.* Immunocytochemical characterization of glial



fibrillary tangles in Alzheimer's disease brain. **Am J Pathol**, n. 146, v. 5, May. 1995, p. 1052-8.

RISSMAN, R.A. *et al.* Caspase-cleavage of tau is an early event in Alzheimer disease tangle pathology. **J. Clin. Invest.**, n. 114, v. 1, Jul. 2004, p. 121-30.

SASSIN, I. *et al.* Evolution of Alzheimer's disease-related cytoskeletal changes in the basal nucleus of Meynert. **Acta Neuropathol (Berl)**, n. 100, v. 3, Sep. 2000, p. 259-69.

VICKERS, J.C. *et al.* The cause of neuronal degeneration in Alzheimer's disease. **Prog Neurobiol**, n. 60, v. 2, Feb. 2000, p. 139-65.

