

# Papel da proteína Tau na fisiopatologia da demência frontotemporal

The role of TAU protein in the pathophysiology of frontotemporal dementia

VANESSA J. R. DE PAULA<sup>1</sup>, FABIANA M. GUIMARÃES<sup>2</sup>, ORESTES V. FORLENZA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Aluna do Programa de Pós-graduação em Ciências, área de concentração Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

<sup>2</sup> Médica residente do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas (IP-HC) da FMUSP.

<sup>3</sup> Professor colaborador médico do Departamento de Psiquiatria da FMUSP.

Recebido: 17/12/2008 – Aceito: 13/3/2009

---

### Resumo

**Contexto:** Sob a denominação demência frontotemporal (DFT) enquadram-se importantes síndromes demenciais de natureza degenerativa progressiva que acometem os lobos frontais e temporais em ambos os hemisférios. As DFTs podem ser agrupadas, segundo seus aspectos clínicos dominantes, em variante frontal, afasia progressiva não fluente e demência semântica. A proteína Tau tem papel importante na patogenia desses transtornos, e anormalidades conformacionais estão presentes em até 50% dos casos de DFT esporádica. Do ponto de vista neuropatológico, as DFTs podem ser classificadas em Tau negativas e Tau positivas, estas últimas também classificadas entre as tauopatias. **Objetivo:** Neste trabalho será revisto o papel da proteína Tau na patogenia das DFTs. **Métodos:** Busca simples no Scielo e na Pubmed por meio das palavras-chave: “tauopatias”, “demência frontotemporal” e “proteína Tau”. Foram revisados os artigos publicados a partir de 2000, e artigos anteriores de maior relevância, identificados a partir das referências estudadas. **Resultados:** Dentre os trabalhos incluídos nesta análise, 12 abordam as tauopatias, sendo dez originais e sete de revisão. Foram identificados 20 artigos sobre DFT, sendo 16 artigos originais e quatro de revisão. **Conclusão:** A proteína Tau tem papel fundamental na patogenia das DFTs e outras doenças neurodegenerativas. O conhecimento desses mecanismos fisiopatológicos é o passo inicial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas.

Paula VJR, Guimarães FM, Forlenza OV / *Rev Psiq Clín.* 2009;36(5):197-202

**Palavras-chave:** Proteína Tau, tauopatias, demência frontotemporal.

---

### Abstract

**Background:** Frontotemporal dementia (FTD) represents an important group of neurodegenerative diseases, affecting temporal and frontal lobes of both hemispheres. FTD can be divided into three clinical subsyndromes: frontal variant, non-fluent progressive aphasia, and semantic dementia. Abnormalities of the metabolism of Tau protein are present in the pathophysiology of FTD, and is found in approximately 50% of sporadic cases, supporting the classification of the FTDs into Tau-negative and Tau-positive subtypes, the latter also called “Tauopathies”. **Objective:** To review the role of Tau in the pathophysiology of FTD. **Methods:** Review of the literature on FTD published in the Pubmed and Scielo databases since the year 2000, using the keywords: Tau, Tauopathies, frontotemporal dementia. Relevant references previously published, as indicated in the reference list of selected articles, were also included. **Results:** Through electronic search we identified 12 articles addressing Tauopathies (ten containing original data and seven reviews), and 20 articles (16 with original data and four reviews) on FTDs. **Conclusions:** There is consistent evidence in the literature to support the notion that Tau protein plays a crucial role in the pathogenesis of FTDs and other neurodegenerative dementias, and the knowledge on these mechanisms is necessary for the development of more specific therapies.

Paula VJR, Guimarães FM, Forlenza OV / *Rev Psiq Clín.* 2009;36(5):197-202

**Keywords:** Tau protein, tauopathies, frontotemporal dementia.

## Introdução

Em 1892, Arnold Pick descreveu casos clínicos que cursavam com deterioração cognitiva, afasia progressiva e mudanças de conduta social, sendo essas manifestações associadas com a atrofia dos lobos temporais e frontais<sup>1</sup>. Um século depois, os grupos de pesquisa de Lund, na Suécia, e Manchester, na Inglaterra, publicaram critérios clínicos e neuropatológicos para o diagnóstico da demência frontotemporal (DFT), que ainda levam em consideração a presença e a distribuição das células (ou corpúsculos) de Pick<sup>2</sup>.

As DFTs têm recebido bastante atenção nos últimos dez anos. Considerando-se apenas as formas degenerativas progressivas, as DFTs figuram entre as causas mais comuns, suplantadas em frequência pela doença de Alzheimer (DA) e pela demência por corpúsculos de Lewy<sup>3</sup>. Segundo as manifestações clínicas, o diagnóstico de DFT é usualmente proposto para classificar, aproximadamente, 15% a 20% das síndromes demenciais. De acordo com critérios anatomopatológicos, estima-se que 3% a 10% dos casos diagnosticados *postmortem* correspondem às DFTs, sendo esse número mais elevado (20%) nos casos de demência degenerativa pré-senil<sup>4</sup>.

As DFTs podem ser subdivididas em três síndromes clínicas, a depender da sintomatologia predominante, conforme mostra a tabela 1. As manifestações neuropsíquicas primárias correlacionam-se com a distribuição anatômica das lesões que caracterizam o processo degenerativo<sup>5</sup>; não obstante, ao longo da evolução da doença, uma parcela significativa dos pacientes desenvolve síndromes secundárias ou terciárias, havendo sobreposição das apresentações clínicas<sup>6</sup>.

Nas DFTs ocorre acometimento dos córtices frontal, pré-frontal e temporal anterior. Seu início é insidioso, usualmente ocorrendo entre 45 a 65 anos de idade, não havendo diferença entre sexos. Os sintomas manifestam-se com alterações da personalidade, perda do cuidado pessoal, estreitamento afetivo e rebaixamento crítico. Os pacientes podem negar ou não demonstrar preocupação com suas deficiências, e apresentam mudanças importantes em suas crenças e comportamentos, culminando com uma mudança ou exacerbação de traços de personalidade. Tais manifestações podem estar presentes anos ou décadas antes do diagnóstico de demência, e tendem a se acentuar à medida que o

processo degenerativo evolui. A disfunção na região orbitobasal (ventromedial) do lobo frontal está usualmente associada a desinibição, impulsividade, labilidade emocional, estereotipias e comportamento antissocial ou violento. Lesões nas estruturas orbitofrontais alteram o altruísmo, a complacência, a direcionabilidade e a modéstia. Alguns pacientes podem apresentar alterações do comportamento sexual, com desinibição e gestos inadequados, incluindo masturbação em público. Podem ocorrer estereotipias, perseverações, sintomas obsessivo-compulsivos, hiperoralidade e alterações no hábito alimentar. Alterações de linguagem são frequentes, podendo ocorrer ecolalia, discurso estereotipado ou mutismo. A ocorrência de compulsões, manifestações delirantes e euforia fazem com que muitos pacientes sejam diagnosticados inicialmente como portadores de transtornos psiquiátricos, como o transtorno obsessivo compulsivo (TOC) e o transtorno bipolar. A apatia é um sintoma que pode ocorrer em pacientes com alteração no giro do cíngulo anterior e região medial do lobo frontal. As alterações de comportamento predominam em pacientes com alterações em hemisfério direito, enquanto pacientes com alterações em hemisfério esquerdo apresentam alterações de linguagem mais precoce. As funções executivas e a memória operacional são as habilidades cognitivas mais afetadas na demência frontal. A memória propriamente dita e a capacidade visoespacial estão normalmente preservadas nas fases iniciais da doença. Nesses casos, o desempenho em testes de rastreio cognitivo, como mini-exame do estado mental, pode ser normal mesmo em casos de doença manifesta<sup>7</sup>.

Estudos demonstram associação entre demência semântica e atrofia do lobo temporal esquerdo. Diferentemente dos pacientes com demência frontal, pacientes com demência semântica apresentam uma atrofia mais circunscrita envolvendo predominantemente os lobos temporais anteriores, córtex perirrinal, giro fusiforme anterior<sup>8</sup>. Existe também comprometimento do lobo frontal inferior, porém a atrofia temporal está mais relacionada com a perda da função semântica. O comprometimento principal desses pacientes é a quebra na formação de conceitos. A apresentação inicial mais comum desses pacientes é anormalidade na linguagem, que inclui a perda do significado das palavras, dislexia e disgrafia. O discurso é fluente e foneticamente correto,

**Tabela 1.** Classificação das síndromes clínicas na demência frontotemporal.

Síndromes com base nas características neuropsicológicas e na distribuição anatômica das lesões		
Síndrome	Sintomas principais	Sítios lesionais (patologia)
Demência do tipo frontal	Alterações em personalidade e comportamento	Frontal orbitobasal bilateral
Demência semântica	Afasia fluente anômica com compreensão alterada e perda do significado das palavras	Córtex temporal polar esquerdo (ou bilateral) e infero-lateral
Afasia progressiva não fluente	Discurso distorcido, hesitante, não fluente, com compreensão preservada	Região erisilpviana esquerda

sem alterações de sintaxe e prosódia. Entretanto, ocorre o uso de palavras genéricas no lugar de vocábulos específicos, uso de expressões e frases estereotipadas, troca de palavras e prejuízo na compreensão das palavras. A memória de trabalho, as habilidades visoespaciais e a capacidade de resolver problema não verbal usualmente estão intactas. Inicialmente ocorre prejuízo na produção de palavras, seguida da compreensão de palavras, compreensão de sons, compreensão de objetos e, por último, ocorre comprometimento do uso dos objetos associados às palavras aos quais os significados foram perdidos.

Na afasia progressiva não fluente o paciente apresenta atrofia assimétrica do hemisfério esquerdo. A apresentação clínica caracteriza-se por dificuldade na pronúncia e na fluência verbal e padrão de discurso anormal, muitas vezes evoluindo para mutismo<sup>4</sup>. Dificuldades de linguagem incluem agramatismo, parafasias de fonemas, anomia, repetição, apraxia de discurso e agrafia<sup>7</sup>. Para ser diagnosticado como portador de afasia progressiva não fluente o paciente deve apresentar alterações de linguagem como única alteração por, pelo menos, dois anos. No início do quadro os pacientes mantêm intacta suas funções visoespaciais e são capazes de realizar as atividades do dia a dia sem intercorrências<sup>9</sup>. As memórias semântica e episódica estão preservadas, enquanto as funções executivas e a memória de trabalho podem estar prejudicadas<sup>7</sup>.

Apesar de a DFT apresentar-se clinicamente com sintomas predominantemente do lobo frontal ou do lobo temporal, aparentemente não existem evidências claras entre as alterações histopatológicas e as alterações clínicas específicas<sup>10</sup>. O exame do cérebro de um paciente com DFT mostra atrofia simétrica do lobo frontal, temporal ou ambos. Em alguns pacientes existe a assimetria da atrofia, principalmente na região perissilviana. Também pode ocorrer atrofia macroscópica dos gânglios basais e perda da pigmentação da substância nigra. O exame do córtex cerebral mostra microvacúolos e perda neuronal. Na maioria dos casos, isso é mais evidente ao redor da camada II do tecido cortical das regiões afetadas. Em casos mais avançados, a perda neuronal e a formação de microvacúolos é transcortical. Perda de mielina na substância branca e gliose de astrócitos podem ser observadas. Pode ocorrer perda neuronal significativa nos gânglios da base e substância nigra.

A detecção de agregados proteicos anormais, tanto nos neurônios quanto na glia, é necessária para o diagnóstico neuropatológico. Entretanto, a distribuição e a densidade dos agregados anormais de proteína nem sempre se correlacionam com os achados clínicos. Outros marcadores, como perdas sinápticas e neuronais nas áreas afetadas podem ter mais correlação com o comprometimento motor e cognitivo<sup>11</sup>. A patologia da DFT pode ser dividida em duas variáveis: *Tau positiva* ou *Tau negativa*<sup>1</sup>. O objetivo deste estudo é rever o papel da proteína Tau na patogenia da DFT.

## Métodos

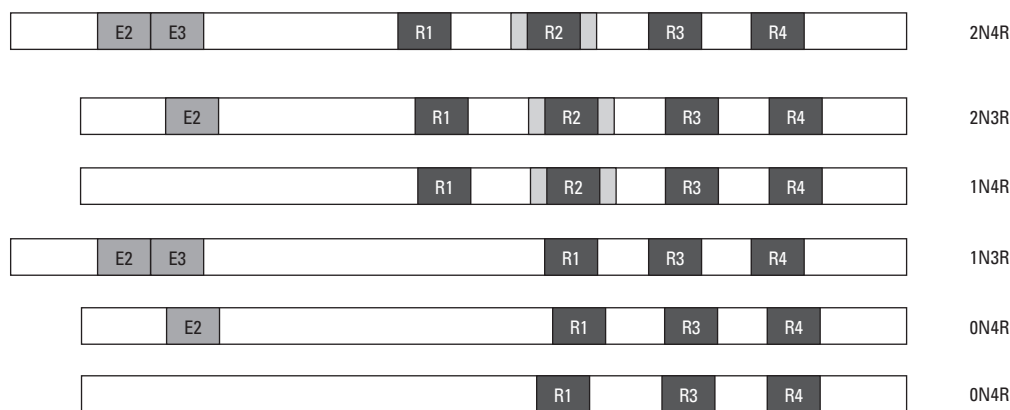
Foi realizada uma revisão simples da literatura médica e biológica sobre as tauopatias, em especial sobre o papel da proteína Tau na DFT. Como fontes de consulta foram utilizadas as bases eletrônicas Pubmed e Scielo, buscando-se artigos publicados em periódicos científicos entre os anos de 2000 e 2008 (junho). Referências adicionais foram obtidas a partir da leitura destes artigos, incluindo-se, de acordo com a sua relevância, artigos publicados em anos anteriores. As palavras-chave pesquisadas foram: proteína Tau/*Tau protein*, Taupatia/*Tauopathy*, demência/*dementia*, frontotemporal/*frontotemporal*, DFT/*FTD*, semântica/*semantic*, afasia/*aphasia*, além dos epônimos Pick e Lewy.

## Resultados

### Características bioquímicas da proteína Tau

A proteína Tau faz parte da família das proteínas associadas aos microtúbulos (*microtubule-associated proteins* – MAP). A principal função das MAPs é estabilizar os microtúbulos pela agregação da tubulina<sup>12</sup>. O gene da proteína Tau humana está localizado no braço longo do cromossomo 17 (17q21) e possui 16 éxons. No cérebro humano, a Tau é uma proteína solúvel, apresentando-se em seis isoformas derivadas do *splicing* alternativo de RNAm<sup>13</sup> e compostas por 352-441 resíduos de aminoácidos com peso molecular aproximado de 37 a 46 KDa. O *splicing* alternativo dos éxons 2, 3 e 10 resulta na presença de seis diferentes isoformas que contêm, respectivamente, nenhuma, uma ou duas inserções no segmento aminoterminal (Figura 1). O *splicing* alternativo do éxon 10 produz isoformas 4R ou 3R da Tau, dependendo, respectivamente, da presença ou da ausência da sequência de aminoácidos codificada por ele. A expressão das isoformas da Tau é regulada durante o desenvolvimento. Em mamíferos, apenas as isoformas pequenas da Tau são encontradas no cérebro fetal; essas isoformas não apresentam nenhuma inserção 3R na sua estrutura primária. Já no cérebro adulto, todas as isoformas da Tau são expressas<sup>14</sup>. A relação entre as isoformas 3R e 4R da Tau é geralmente de 1:1, visto que alterações nessa razão estão relacionadas a certos mecanismos de neurodegeneração<sup>15</sup>. Ambas isoformas ocorrem nas DFTs, mas o predomínio da isoforma 4R é característico na degeneração corticobasal (DCB), na paralisia supranuclear progressiva (PSP) e na doença argilófica granular<sup>9</sup>.

Em células nervosas sadias, a proteína Tau é normalmente encontrada nos axônios, ao contrário dos achados descritos nas tauopatias, em que a proteína encontra-se distribuída no corpo celular e nos dendritos. A proteína Tau pode ser encontrada na forma solúvel ou insolúvel; esta última é identificada nos filamentos helicoidais pareados (FHP),



**Figura 1.** As seis principais isoformas da Tau no cérebro adulto, diferindo entre si pela presença de nenhum, um ou dois insertos aminoterminais e três ou quatro domínios de ligação aos microtúbulos (3-4R).

que é o principal componente dos emaranhados neurofibrilares. Os FHPs apresentam de seis a oito grupos fosfato por molécula de proteína Tau, o que, em comparação com o grau de fosforilação usual da proteína Tau em cérebros saudáveis (em torno de dois grupos fosfato por molécula), permite afirmar que a proteína Tau identificada nos FHPs encontra-se em estado hiperfosforilado<sup>16</sup>. A proteína Tau controla a dinâmica dos microtúbulos durante a maturação e o crescimento dos neuritos. Sendo a maior proteína do citoesqueleto, a hiperfosforilação da Tau afeta funções biológicas e morfológicas nos neurônios.

A fosforilação da Tau *in vitro* se dá pela ação de mais de dez quinases dirigidas aos seus sítios de serina e/ou treonina. Essas quinases são divididas em dois grandes grupos de proteína: proteína quinase dirigida por prolina (*proline-directed kinase*) e proteína quinase não dirigida por prolina. Nos tecidos cerebrais, o estado de fosforilação da Tau resulta da ação conjunta de várias quinases e fosfatases, muitas das quais operam coordenadamente para regular sua fosforilação.

A proteína Tau também promove a interação entre a actina e os neurofilamentos, o que sugere uma interação dos microtúbulos com outros componentes do citoesqueleto. A proteína Tau interage com outras organelas citoplasmáticas, permitindo a ligação entre microtúbulos e mitocôndrias. Os domínios de projeção N-terminal da proteína Tau permitem uma interação com a membrana plasmática neuronal<sup>17</sup>.

A hiperfosforilação anormal da proteína Tau pode ser o resultado do aumento da atividade das tauquinases, da subsensibilização das suas fosfatases ou de ambos os mecanismos. O estado de fosforilação da proteína Tau é modificado dinamicamente ao longo do desenvolvimento. A Tau fetal mantém-se usualmente hiperfosforilada, sendo essa característica atenuada à medida que ocorre a maturação do sistema nervoso central, com a progressiva ativação das fosfatases.

### Função dos microtúbulos

Em todos os tipos celulares, os microtúbulos correspondem a uma estrutura dinâmica, fundamental para o processo de divisão celular. Em neurônios pós-mitóticos essa função, evidentemente, se perde e os microtúbulos especializam-se na manutenção da citoarquitetura e no transporte intraneural. Portanto, nos neurônios, além de seu envolvimento na manutenção da estrutura celular e nos processos que envolvem a plasticidade neurítica, os microtúbulos também são essenciais para o transporte axonal de organelas (mitocôndrias, retículo endoplasmático, lisossomos) e de vesículas, nas quais são deslocados neurotransmissores e proteínas do corpo celular para as sinapses distais<sup>18</sup>. A polaridade neuronal também depende das propriedades dos microtúbulos presentes nos axônios e dendritos. Nos axônios, os microtúbulos encontram-se uniformemente orientados, graças ao papel da proteína Tau. Nos dendritos proximais e distais, os microtúbulos apresentam orientações diversas e são estabilizados por uma proteína de alto peso molecular com função semelhante à da Tau, denominada tubulina<sup>19</sup>. A proteína Tau interage *in vitro* e *in vivo* com as moléculas de  $\alpha$  e  $\beta$ -tubulina, constituintes unitários dos microtúbulos, conferindo estabilidade aos seus polímeros<sup>20</sup>. A fosforilação anormal da Tau compromete a sua capacidade de ligação à tubulina, instabilizando a estrutura dos microtúbulos<sup>21</sup>. Além disso, a Tau hiperfosforilada compromete o transporte axonal e o metabolismo das sinapses, causando disfunções que resultam em perda de viabilidade celular, colapso do citoesqueleto microtubular e morte neuronal<sup>14</sup>.

### Proteína Tau nas doenças degenerativas

O recente progresso no estudo de algumas doenças neurodegenerativas só foi possível graças ao entendimento de duas linhas independentes de pesquisa: em primeiro lugar, o estudo da bioquímica das lesões patológicas que



definem e identificam a doença por seus componentes moleculares. Em segundo lugar, o estudo de formas familiares da doença, identificando genes defeituosos que causam diferentes variantes patológicas. Em humanos com tauopatias, a proteína Tau está presente na forma de filamentos anormais insolúvel e hiperfosforilados<sup>13</sup>.

Doenças neurodegenerativas com inclusões de neurofilamentos e/ou agregados de proteína Tau são classificadas em quatro grupos: tauopatias, alfa-sinucleinopatias, doença poliglutamínica e doenças com ubiquitina. O grupo das tauopatias é o mais prevalente, incluindo a DA, a DCB, a PSP e os diferentes subtipos de DFT, incluindo a doença de Pick; todas essas doenças têm em comum a presença de grandes quantidades de agregados de proteína Tau<sup>22,23</sup>. Nas DFTs, agregados de proteína Tau estão presentes em, aproximadamente, 40% dos casos, geralmente em estado hiperfosforilado<sup>3</sup>. Portanto, o acúmulo intracelular da proteína Tau hiperfosforilada em neurônios ou células gliais é um importante marcador biológico das tauopatias. Outras inclusões intracelulares imunorreativas à Tau foram descritas em neurônios e células da glia, correspondendo aos emaranhados neurofibrilares, os corpúsculos de Pick e os acúmulos de ubiquitina.

Vários estudos demonstraram que a hiperfosforilação reduz a capacidade de a Tau estabilizar os microtúbulos. Isso compromete a dinâmica microtubular, afetando o transporte intraneuronal, resultando em efeitos deletérios sobre diversos processos celulares. Todos os defeitos na proteína Tau alteram o transporte axonal, fatores vitais e necessários para a manutenção da homeostase neuronal. A regulação da dinâmica dos microtúbulos (estabilização e desestabilização) é essencial para a preservação da morfologia e da função da célula nervosa, da qual depende a manutenção da viabilidade celular. A hiperfosforilação da Tau favorece a formação de agregados, bloqueando o tráfego intracelular de proteínas neurotróficas e outras proteínas funcionais, e resultando em perda ou declínio no transporte axonal ou dendrítico nos neurônios.

O aumento da expressão da Tau também causa mudanças na morfologia celular, retarda o crescimento e provoca alterações importantes na distribuição de organelas transportadas por proteínas motoras dependentes de microtúbulos. A hiperfosforilação da Tau presente no citosol durante estágios iniciais de degeneração neurofibrilar induz mudanças conformacionais que precedem sua agregação. Existem algumas controvérsias sobre a polimerização da Tau e sua toxicidade. Estudos recentes mostram que essa agregação da Tau é tóxica para as células, sua polimerização está associada à perda da atividade biológica essencial para promover a estabilidade e coesão dos microtúbulos. No entanto, a defosforilação da Tau hiperfosforilada e dos filamentos helicoidais pareados faz com que a proteína recupere suas atividades biológicas normais<sup>15</sup>.

Os casos de DFT com parkinsonismo ligado ao cromossomo 17 (FTDP-17) são caracterizados pela presença e inclusão de filamentos compostos por proteína Tau hiperfosforilada<sup>24</sup>. Até o momento, mais de 30 mutações diferentes do gene que codifica a proteína Tau foram descritas em pacientes com DFT-17<sup>18</sup>. Contudo, a frequência de mutação do gene codificador da proteína Tau nos casos de DFT esporádica é baixa. Em pacientes com histórico familiar da doença, a mutação ocorre de 9,4% a 10,5% dos casos<sup>4,10</sup>. Em pacientes sem o histórico familiar da demência, ocorre uma mutação de íntrons e éxons no gene da proteína Tau<sup>25</sup>. Na degeneração lobar frontotemporal (DLFT), 60% dos casos esporádicos apresentam deposição de Tau<sup>26</sup>, e com presença de inclusões positivas para ubiquitina<sup>27</sup>.

Há, todavia, subtipos de DFT independentes da proteína Tau. Na demência semântica, são identificadas, basicamente, inclusões intracelulares positivas para ubiquitina e negativas para a proteína Tau. Estas inclusões não têm as características morfológicas dos casos familiares de DFT. A maior parte dos pacientes com demência semântica apresenta material intracelular rico em ubiquitina e proteínas associadas à ubiquitina. Normalmente a ubiquitina é um componente do proteossoma necessário para a degradação proteica. Inclusões de ubiquitina foram detectadas em pacientes com DFT, localizada no núcleo ou no corpo celular dos neurônios, considerando um biomarcador para DFT<sup>28</sup>. Na afasia progressiva não fluente, uma síndrome hereditária ligada ao cromossomo 17, são descritas inclusões de ubiquitina,  $\alpha$ -sinucleína e proteínas associadas aos microtúbulos<sup>29</sup>.

## Discussão

A proteína Tau tem um papel fundamental na patogenia das DFTs e outras doenças neurodegenerativas. Um dos grandes marcadores de degeneração nas DFTs é a inclusão e agregação de filamentos da proteína Tau em neurônios e células gliais, preferencialmente da substância nigra, que aparece posteriormente ao colapso do citoesqueleto neuronal. A proteína Tau, associada aos microtúbulos, participa de diversas funções essenciais, como polimerização, estabilização e modulação da dinâmica dos microtúbulos. O estado de fosforilação da Tau é regulado ao longo dos protofilamentos de alfa e beta-tubulina, durante a diferenciação neuronal; em neurônios maduros, esse processo ocorre, preferencialmente, nos axônios. A proteína Tau é altamente solúvel e sua conversão em peptídeos insolúveis é o evento central na patogenia dessas doenças neurodegenerativas. Não se sabe ao certo por que as inclusões características das tauopatias esporádicas, com diferentes isoformas da Tau, acumulam-se nas regiões acometidas do cérebro, ou por que acometem preferencialmente populações de células gliais ou neuronais. As mutações na FTDP-17 enfraquecem a interação da Tau com os microtúbulos

causando desestabilização dos polímeros de tubulina. Na DFTP-17 as repetições 4R e 3R envolvem interações específicas, e um desequilíbrio na repetição da isoforma 4R danifica o tráfego anterógrado dependente de cinesina, onde a Tau e a cinesina se ligam aos microtúbulos de forma competitiva. Como essas mutações atenuam significativamente a ligação e a afinidade dos microtúbulos, elas aumentam as concentrações efetivas de Tau livre, reforçando a tendência de formação de agregados. Essa agregação favorecida pela mutação da Tau pode influenciar a proteína em seu estado normal e reforçar a redução de a habilidade da proteína estabilizar os microtúbulos, realçando a formação de agregados em FHP. O desequilíbrio da relação 3R e 4R, formada por *splicing* alternativo da Tau, é visto como uma alternativa terapêutica em tauopatias, como oligonucleotídeos direcionados a junções do éxons 10 em cultura de células PC12, reduzindo, assim, o *splicing* alternativo do éxon 10<sup>30</sup>. De qualquer modo, o conhecimento desses mecanismos fisiopatológicos é o passo inicial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas. Intervenções que inibam a agregação da proteína Tau podem ser caminhos promissores no futuro, diante de um cenário clínico atual em que praticamente inexistem condutas farmacológicas eficazes.

## Referências

- Kertesz A, McMonagle P, Blair M, Davidson W, Munoz DG. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain*. 2005;128(128):1996-2005.
- Brun A, Gustafson L, Passant U. A new kind of degenerative dementia. Localization, rather than type is significant in frontal lobe dementia. *Lakartidningen*. 1994;91(50):4751-7.
- Förstl H, Gratz S, Hahn U, Schwarz J, Jarnig M. Dementia with Lewy bodies and reduced dopamine transporter binding indicates significant acetylcholine deficiency. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133 Suppl1:S11-4.
- Weder ND, Aziz R, Wilkins K, Tampi RR. Frontotemporal dementias: a review. *Ann Gen Psychiatry*. 2007;6:15.
- Graff-Radford NR, Woodruff BK. Frontotemporal dementia. *Semin Neurol*. 2007(1);27:48-57.
- Kertesz A. Frontotemporal dementia/Pick's disease. *Arch Neurol*. 2004;61(6):969-71.
- Boxer AL, Miller BL. Clinical features of frontotemporal dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2005;19 Suppl 1:S3-6.
- Knibb JÁ, Kipps CM, Hodges JR. Frontotemporal dementia Review. *Curr Opin Neurol*. 2006;19(6):565-71.
- Gladman JR, Jones RG, Radford K, Walker E, Rothera I. Person-centred dementia services are feasible, but can they be sustained?. *Age Ageing*. 2007;36(2):171-6.
- Sjögren M, Andersen C. Frontotemporal dementia \_a brief review *Mech Ageing Dev*. 2006;127(2):180-7.
- Liscic RM, Storandt M, Cairns NJ, Morris JC. Clinical and psychometric distinction of frontotemporal and Alzheimer dementias. *Arch Neurol*. 2007;64(4):535-40.
- Kikkawa M, Ishikawa T, Nakata T, Wakabayashi T, Hirokawa N. Direct visualization of the microtubule lattice seam both in vitro and in vivo. *J Cell Biol*. 1994;127(6 Pt 2):1965-71.
- Goedert M. Tau protein and neurodegeneration. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2004;15:45-9.
- Johnson, Stoothoff, 2004.
- Wang JZ, Liu F. Microtubule-associated tau protein in development, degeneration and protection of neurons. *Prog Neurobiol*. 2008;10:1016-44.
- Brandt R, Hundelt M, Shahani N. Tau alteration and neuronal degeneration in tauopathies: mechanisms and models. *Biochim Biophys Acta*. 2005;3:1739(2-3):331-54.
- Buée L, Bussièrre T, Bueé-Scherrer V, Delacourte A, Hof PR. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000;33(1):95-130.
- Cleveland e Hoffman, 1991.
- Goedert et al., 1991.
- Lindwall e Cole, 1984.
- Sanchez et al., 2001.
- Robert M, Mathuranath PS. Tau and tauopathies. *Neurol India*. 2007;55(1):11-6.
- Hasegawa M. Biochemistry and molecular biology of Tauopathies. *Neuropathology*. 2006;26(5):484-90.
- Ballatore C, Lee VM, Trojanowski JQ. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(9):663-72.
- Taniguchi S, McDonagh AM, Pickering-Brown SM, Umeda Y, Iwatsubo T, Hasegawa M, et al. The neuropathology of frontotemporal lobar degeneration with respect to the cytological and biochemical characteristics of tau protein. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2004;30(1):1-18.
- Sutherland GT, Nowak G, Halliday GM, Kril JJ. Tau isoform expression in frontotemporal dementia without tau deposition. *J Clin Neurosci*. 2007;14(12):1182-5.
- Munoz DG, Ros R, Fatas M, Bermejo F, de Yébenes JG. Progressive nonfluent aphasia associated with a new mutation V363I in tau gene. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2007;22(4):294-9.
- Bolei L, Bussièrre T, Bueé-Scherrer V, Delacourte A, Hof PR. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Rev Brain Res*. 2000;33:95-130.
- Hernández F, Avila J. Tauopathies. *Cell Mol Life Sci*. 2007;64(17):2219-33(1).
- Kalbfuss B, Mabon SA, Misteli T. Correction of alternative splicing of tau in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17. *J Biol Chem*. 2001;276:42986-93.