

Ferro e neurodegeneração

Iron and neurodegeneration

LIANA LISBOA FERNANDEZ¹
LUIS HENRIQUE TIEPPO FORNARI²
MALU VITER BARBOSA²
NADJA SCHRODER³

RESUMO

Objetivos: crescentes evidências vêm indicando que o ferro tem um papel importante na patogênese dos mecanismos da neurodegeneração. Esta revisão tem por objetivo abordar aspectos de sua absorção, transporte e estoque no corpo humano. Adicionalmente, é abordada a participação do ferro no estresse oxidativo do sistema nervoso central e suas implicações nas doenças neurodegenerativas, com especial destaque para Demência de Alzheimer e Doença de Parkinson.

Fonte de dados: foi realizada uma revisão sistemática de toda a literatura publicada em inglês através das bases de dados Medline, Ovid e Scopus, de janeiro de 2000 a setembro de 2007, assim como livros-texto. Foram excluídos os artigos em que os principais enfoques eram uso de drogas e mutações genéticas relacionadas com metais.

Síntese dos dados: este artigo revisa aspectos do metabolismo do ferro como absorção, transporte e estoque; e sua influência no estresse oxidativo e nas principais doenças neurodegenerativas, como Demência de Alzheimer e Doença de Parkinson.

Conclusões: a revisão da literatura sugere que o estresse oxidativo, associado ao desequilíbrio na homeostase do ferro, seja uma via importante em relação à patogênese da neurodegeneração. Esses dados requerem novas investigações para esclarecer se este desequilíbrio é causa ou consequência do processo neurodegenerativo.

DESCRIPTORIOS: FERRO/metabolism; DEGENERACÃO NEURAL; ESTRESSE OXIDATIVO; DOENÇA DE ALZHEIMER; DOENÇA DE PARKINSON.

ABSTRACT

Aims: Increasing evidence has indicated that iron plays an important role in the pathogenesis of neurodegenerative disorders. The aim of this article is to review aspects related to iron absorption, transport and storage in the human body. Additionally, the role of iron in oxidative stress in the central nervous system, and its implications to prevalent neurodegenerative disorders, with special reference to Alzheimer's dementia and Parkinson's disease are discussed.

Data source: A systematic review of all published English literature was conducted on Medline, Ovid, and Scopus, from January 2000 through September 2007. Textbooks were used as well. Studies focusing mainly on pharmacological therapies and metal-related genetic mutations were not included.

Summary of the findings: This article review the iron metabolism like absorption, transport and storage, and its influence in oxidative stress and in the most important neurodegenerative disorders, Alzheimer's dementia and Parkinson disease.

Conclusions: The reviewed literature strongly suggests that iron-induced oxidative stress is a central pathway in the pathogenesis of neurodegenerative disorders. These data warrant further investigation in order to clarify whether disruption in iron homeostasis plays a causative role or is a consequence of the neurodegenerative process.

KEYWORDS: IRON/metabolism; NERVE DEGENERATION; OXIDATIVE STRESS; ALZHEIMER DISEASE; PARKINSON DISEASE.

¹ Neurologista. Mestre em Gerontologia Biomédica. Doutoranda em Biologia Molecular e Celular da PUCRS. Professora do Departamento de Ciências Morfológicas da FFCMPA. Coordenadora do Ambulatório de Demência da Irmandade Santa Casa de Porto Alegre, do Departamento de Neurologia da FFCMPA.

² Graduandos da FFCMPA.

³ Doutora. Professora do Pós-Graduação em Biologia Molecular e Celular da PUCRS.

INTRODUÇÃO

O ferro tem sido descrito como um elemento importante na patogênese dos mecanismos da neurodegeneração. O entendimento do seu metabolismo e das disfunções relacionadas ao estresse oxidativo é fundamental para desvendar a fisiopatologia de doenças neurodegenerativas, como Doença de Parkinson (DP) e Demência de Alzheimer (DA), cada vez mais prevalentes no nosso meio devido ao aumento da expectativa de vida.

A revisão foi feita utilizando-se livros textos, artigos de revisão e originais retirados do Pubmed e Scopus sobre o assunto, publicados nos últimos sete anos, tendo utilizado as seguintes palavras-chave: *iron, neurodegeneration process, Alzheimer, Parkinson*. Excluíram-se artigos que enfocavam principalmente drogas, como quelantes de metais, e mutações genéticas relacionadas com acúmulo de ferro. Utilizaram-se livros textos com enfoque no metabolismo do ferro e estresse oxidativo. A revisão concentrou-se na fisiologia do metabolismo do ferro, estresse oxidativo e possíveis alterações relacionadas às patologias neurodegenerativas: DP e DA.

ABSORÇÃO, TRANSPORTE, ESTOQUE E ACESSO DO FERRO AO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

São três as proteínas que medeiam a distribuição e o transporte de ferro: Transferrina (Tf), Receptor de Transferrina (TfR) e Ferritina (Fr). A Tf conduz ferro para os tecidos que possuem TfR. A maior parte dos íons férricos ligados à Tf provém da degradação da hemoglobina de eritrócitos velhos; este processo é realizado pelos macrófagos do sistema reticulo-endotelial (baço, fígado, medula óssea) e proporciona uma reciclagem de ferro. Pouco ferro ligado à Tf é proveniente da alimentação (1%). Fr e hemossiderina (Hs) são exemplos de proteínas com função de armazenamento de ferro intracelular. A Fr é composta por uma concha protéica externa (apoferritina - a qual contém de 4000 a 5000 íons férricos) e por um núcleo hidroxifosfato de ferro; a Hs provém da digestão lisossomal de agregados de moléculas de Fr.¹

As proteínas reguladoras do ferro (IRP) percebem as concentrações de ferro intracelular e participam da manutenção da sua homeostase. As IRP (IRP1 e IRP2) ligam-se a elementos

reguladores do ferro (IRE) presentes no mRNA que codifica proteínas envolvidas com o metabolismo do ferro, controlando suas traduções. O TfR e a Fr são dois alvos importantes das IRP e são responsáveis, respectivamente, pela captação e estoque do ferro celular² (Figura 1).

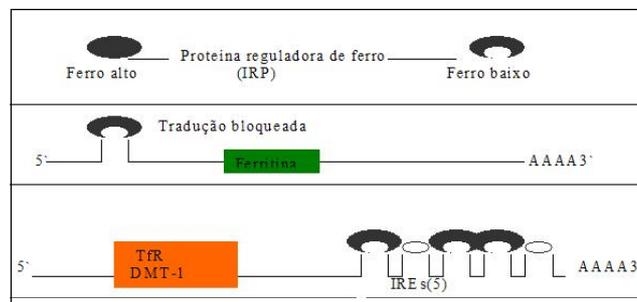


Figura 1 - Quando o ferro celular está deficiente, a IRP(1) liga-se a estruturas em alças IREs localizadas nos mRNAs da Fr e de TfRs. A ligação da IRP ao IRE localizado a montante (dentro da região 5' não traduzida) no mRNA da Fr provoca um bloqueio de sua tradução, reduzindo a concentração de Fr intracelular. A ligação da IRP ao IRE localizado a jusante (dentro da região 3' não-traduzida) no mRNA do TfR provoca a sua estabilização e, portanto, aumento de tradução, elevando a expressão de TfR. Contrariamente, quando há sobrecarga de ferro intracelular, a IRP diminui a sua capacidade de se ligar aos IREs. Conseqüentemente, há um aumento na expressão de Fr e uma diminuição na expressão de TfR1. Figura baseada em Hoffbrand.¹ O excesso de ferro direciona a IRP2 ao proteossoma para ser degradada.

A absorção do ferro ocorre no duodeno, preferencialmente a partir do ferro reduzido. A quantidade de ferro absorvida é regulada conforme as necessidades do organismo através de mudanças na expressão do transportador divalente de metal 1 (DMT-1), envolvido na captação de ferro da luz intestinal através das microvilosidades, e de ferroportina (transportador de ferro que controla a saída de ferro da célula para o plasma portal), conforme a concentração de ferro nos enterócitos vilosos das criptas intestinais. Tais enterócitos possuem TfR associados à proteína da hemocromatose hereditária (Hfe) na sua superfície basal.¹ A Hfe normal interage com o TfR, atenuando sua capacidade de mediar a entrega do ferro para o interior da célula.²

A expressão do DMT-1 é controlada da mesma forma que o TfR (Figura 1). Na deficiência de ferro, a Tr, que apresenta baixo índice de saturação, fornece pouco ferro aos enterócitos vilosos das criptas intestinais. Aumenta a síntese de DMT-1 e a sua conseqüente expressão nas microvilosidades intestinais. Embora não haja

evidências experimentais de que os níveis de ferroportina aumentem durante a deficiência de ferro, supõe-se que um mecanismo análogo envolvendo IRP/IRE ocorra e culmine no aumento da expressão de ferroportina. Os aumentos nas concentrações de DMT-1 e ferroportina resultam num aumento da transferência de ferro do enterócito para o sangue portal¹ (Figura 2).

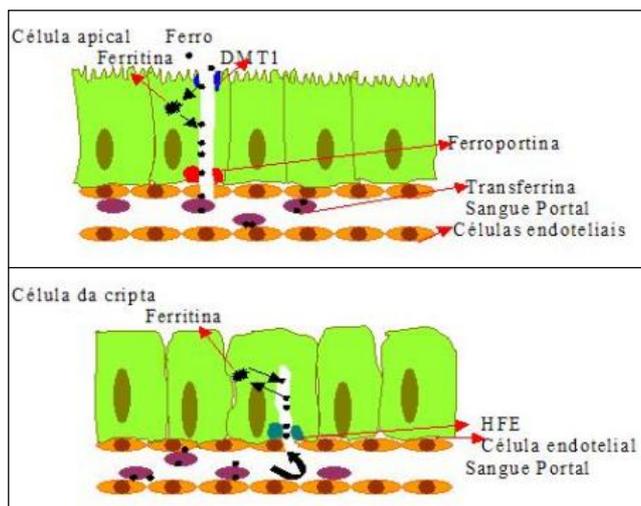


Figura 2 - Controle da absorção do ferro pelos enterócitos. Baseada em Hoffbrand.¹

A principal causa da deficiência de ferro, caracterizada pela perda progressiva dos estoques de Fr e Hs, é a perda crônica de sangue. O baixo padrão de saturação da Tr está relacionado à deficiência na síntese de hemoglobina e conseqüente anemia ferropênica (hipocrômica e microcítica).¹ A deficiência de ferro também tem sido descrita como tendo papel na fisiopatologia da síndrome das pernas inquietas.³

Uma das principais causas da sobrecarga de ferro é o aumento da absorção intestinal, o que predispõe a uma deposição nociva de ferro tissular. Na Hemocromatose Hereditária há absorção exacerbada de ferro, em função da mutação na proteína Hfe. As concentrações intracelulares de ferro nos enterócitos permanecem baixas, o que determina a absorção contínua de ferro.¹ Em relação aos tecidos (especialmente fígado, coração, glândula pituitária e cérebro) ocorre um excesso de seqüestro de ferro. A Hemocromatose tem sido descrita como fator de risco para DP e DA.²

Concentrações de ferro cerebral não são estáticas, mas aumentam com a idade e em várias doenças e diminuem quando o ferro é deficiente

na dieta.⁴ O aumento do ferro cerebral com a idade ocorre em concentrações diferentes conforme a região do sistema nervoso central (SNC). As maiores concentrações de ferro no encéfalo humano adulto são encontradas nos núcleos da base, especificamente no globo pálido, no núcleo rubro e na substância negra.⁵⁻⁷ O ferro também está presente na substância branca, especialmente durante o desenvolvimento cerebral, onde é encontrado em altos níveis nos oligodendrócitos para formação de mielina.^{5,8} A barreira hemato-encefálica (BHE) e a barreira hemato-liquórica (BHL) controlam a captação do ferro para dentro de cérebro pela regulação da expressão de receptores de proteínas de transporte, tais como TfT, no endotélio e em células do plexo coróide.^{5, 9-11} Para manter a homeostase do ferro no SNC, o sistema IRP/IRE regula a expressão de Fr e TfR.^{2,9} O ferro ligado à Tf da circulação sistêmica é endocitado pelas células endoteliais cerebrais na sua forma férrica (Fe+3).¹⁰ No endossoma é convertido à forma ferrosa (Fe+2) na presença de pH ácido. É transportado ao citosol através da DMT-1, aumentando sua concentração no reservatório de Fe+2 lábil.^{2,7} Daí, o ferro pode ativar o sistema IRP/IRE; ser seqüestrado por chaperonas ou proteínas de estoque (Fr, neuromelanina, Hs, metalotio-ninas, frataxina); ser reoxidado a Fe+3 e ser exportado da célula via ceruloplasmina/IRG ou ferroportina; ou participar de reações catalizadas por ferro gerando espécies reativas de oxigênio (ROS).^{2,7,9,10} Ferro não ligado a Tf é encontrado dentro do cérebro, no fluído extracelular, sugerindo que neurônios e outras células do cérebro podem potencialmente capturar ferro de uma forma livre de Tf, como por exemplo DMT1, receptor de lactoferrina (neurônios) e ceruloplasmina.^{7,11}

Em cérebros normais o ferro não é tóxico, apesar de seus altos níveis, provavelmente devido a mecanismos homeostáticos eficientes.^{5,9} Um terço a três quartos de todo o ferro cerebral está estocado dentro das células gliais, ligado à Fr (Fe+3) na sua forma solúvel, protegendo as células do dano oxidativo causado pelo ferro livre (Fe+2).^{6,7} A Hs armazena ferro na sua forma insolúvel.⁷ Excesso de ferro intracelular pode ser encontrado no reservatório de ferro lábil, forma muito mais transitória.⁷ Os oligodendrócitos são as células cerebrais que mais contêm ferro.¹² Na *pars compacta* da substância negra (SN) a neuromelanina é conhecida como principal armazenador de ferro. Ela não é detectável

durante o primeiro ano de vida e aumenta a partir da segunda década, continuamente, até os 80 anos.^{9,13} Já a Fr na SN é muito baixa no primeiro ano de vida, aumenta até os 20 anos e permanece constante até os 90 anos.¹³ Os níveis de ferro aumentam até a quarta década de vida e permanecem constantes até os 90 anos na SN de indivíduos normais.¹³ No caso de uma BHE alterada, o ferro passa a ser continuamente capturado pelo cérebro, levando a um acúmulo excessivo deste metal.¹⁴

FERRO E ESTRESSE OXIDATIVO

O oxigênio apresenta um papel essencial em nosso organismo, mas também um papel tóxico.¹⁵ Durante a respiração mitocondrial, o oxigênio molecular é reduzido em água pelas células, para a formação de energia, produzindo concomitantemente pequenas quantidades de radicais livres.¹⁶ Através de processos enzimáticos e não-enzimáticos que ocorrem normalmente na célula, o oxigênio aceita elétrons livres e se transforma em radicais de oxigênio altamente reativos (ROS): H_2O_2 , O_2^- . A geração de radicais livres (RL:OH) atua fazendo parte do mecanismo de defesa antimicrobiana humana que se destina a destruir microorganismos invasores, células tumorais e outras células alvos de remoção. Por outro lado, podem ser extremamente tóxicos, danificando lipídios, proteínas, DNA e RNA celulares, levando a várias formas de lesão celular. Porém, as células possuem sistemas de defesa (proteínas quelantes de metais, enzimas de defesa, antioxidantes) para prevenir lesões causadas por ROS. Um desequilíbrio entre a taxa de geração e a capacidade de remoção celular de radicais livres causa um estresse oxidativo, que pode ser causa direta de uma patologia ou estar associado a uma forma de perpetuar o dano celular causado por outro processo patológico.¹⁵

Metais de transição, como ferro ou cobre, podem doar ou aceitar elétrons livres durante reações intracelulares, catalisando a formação de radicais livres, como na reação de Fenton: H_2O_2 (ROS) + Fe^{2+} = Fe^{3+} + OH (RL) + OH^- . Visto que a maior parte do ferro intracelular está na forma férrica (Fe^{3+}) ele primeiro precisa ser reduzido para a forma ferrosa (Fe^{2+}) para participar da reação de Fenton.¹⁶

No estado metabólico normal, o superóxido favorece a oxidação de Fe^{2+} a Fe^{3+} . No entanto, se a concentração intracelular de superóxido é elevada, a reação favorece a redução de Fe^{3+} a Fe^{2+}

perpetuando a reação de Fenton e formando mais radicais hidroxila⁹ (Figura 3). Os níveis dos ROS, no entanto, são minimizados pela ligação dos íons a proteínas de armazenamento e de transporte (p. ex., Tr, Fr, lactoferrina e ceruloplasmina), que agem como quelantes, e assim minimizam a formação de OH.¹⁶

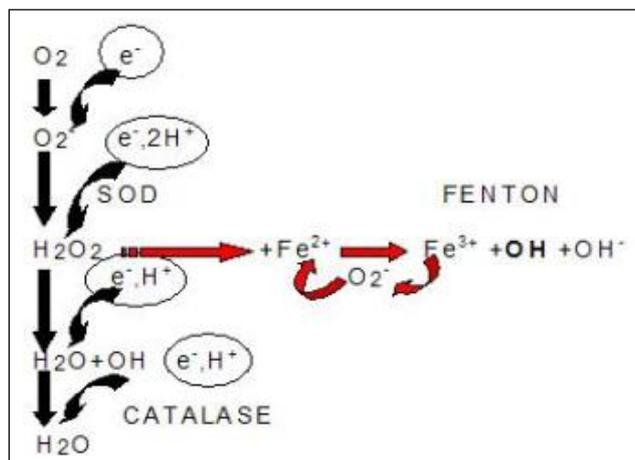


Figura 3 - Perpetuação da formação de radicais hidroxila pela reação de Fenton na presença de excesso de superóxido. Baseada em Robbins¹⁵ e Marks.¹⁶

De todos os órgãos, o cérebro deve ser considerado o mais sensível ao estresse oxidativo devido às seguintes características:

- alto consumo de oxigênio (20% de todo organismo);
- altos níveis de ferro e ascorbato (cruciais para peroxidação lipídica da membrana, através da Reação de Fenton);
- níveis relativamente baixos de agentes protetores antioxidantes;
- tendência a acumular metais;
- capacidade da micróglia (macrófagos do SNC) de produzir ROS sob ativação e secretar citocinas inflamatórias;
- altas concentrações de neurotransmissores auto-oxidáveis (dopamina, noradrenalina) que reagem com O_2 produzindo ROS;
- presença de aminoácidos excitotóxicos (glutamato);
- presença de enzimas (monoamino oxidase, tirosina, etc) que produzem H_2O_2 como produtos finais de suas atividades; e
- alto tráfego de Ca^{+2} através da membrana neuronal, seguindo interferência com transporte de íons, pela ruptura de metabolismo energético.¹⁷⁻¹⁹

Ocorrendo um excesso ou desregulação na homeostase do ferro em áreas cerebrais relevantes, aumenta o dano oxidativo induzido por ferro, levando a processos neurodegenerativos com conseqüente morte neuronal.^{5,20,21}

NEURODEGENERAÇÃO

Uma classificação clara de neurodegeneração pode basear-se nas principais alterações neuropatológicas, ou seja, presença de componentes protéicos anormais que se acumulam no cérebro, levando à perda neuronal, dependentes da idade. Acúmulo de β -amilóide (A β) nas placas senis (PS) e de proteína tau hiperfosforilada nos emaranhados neurofibrilares (ENF) da DA; acúmulo da α -sinucleína nos corpos de Lewy na DP; agregados da proteína huntingtina na Doença de Huntington; corpos de Pick na demência de Pick, são alguns exemplos. Um mecanismo comum no desenvolvimento de processos neurodegenerativos é a presença de alteração na conformação de proteínas (por oxidação protéica ou dano oxidativo de RNA), gerando estruturas intermediárias, que formam oligômeros solúveis (considerados os mais tóxicos), que posteriormente agregam-se, formando protofibrilas e por fim fibrilas que são consideradas marcadores de neurodegeneração. Tanto a agregação protéica como o estresse oxidativo, presentes nessas patologias, estão associados com a presença de metais.^{9,22-24}

Durante o envelhecimento normal há uma tentativa de manter a reciclagem dessas proteínas anômalas, via sistemas de degradação proteolítica proteossomal e lisossomal, levando à formação e ao acúmulo do pigmento lipofuscina dentro de células de vida longa, como os neurônios. A lipofuscina é um agregado proteico, composto por proteína, lipídio, traços de carboidratos e metais, oriunda da degradação lisossomal. Ainda não se sabe o papel da lipofuscina no envelhecimento ou nas doenças relacionadas à idade, porém parece que ela pode induzir neurotoxicidade pela geração de ROS. Além disso, a degradação lisossomal de mitocôndrias é possivelmente uma das fontes metabólicas de ferro dentro de uma célula danificada, levando ao aumento do estresse oxidativo. O aumento da quantidade de proteínas oxidadas ou a diminuição de sua degradação leva à formação dos agregados relacionados com a neurodegeneração.²⁵

PAPEL DO FERRO NA DEMÊNCIA DE ALZHEIMER

Existe duas vezes mais ferro na neurópila de pacientes com DA do que em pacientes não demenciados.⁵ A Fr aumenta com a idade, sendo seu acúmulo considerado fator de risco para DA.⁶ Sabe-se que a proteína A β tem sítios de ligação com íons metais e que a interação entre A β e ferro é um dos fatores responsáveis por agregação e depósito do A β .^{5,26} Existem evidências de que ao ligar-se com o ferro, o A β está agindo como quelante para diminuir o dano oxidativo das altas concentrações de ferro livre; porém, o acúmulo deste complexo parece contribuir também para aumentar o estresse oxidativo, apresentando assim, paradoxalmente, um efeito neuroprotetor e um efeito neurotóxico.^{5,9,22,27,28} Acredita-se que oligômeros de A β solúveis sejam tóxicos, e que seus níveis correspondam ao grau de neurodegeneração na DA.^{18,19}

O envolvimento direto do ferro na formação da placa senil também induz a ativação da micróglia e de astrócitos reativos, levando à síntese de várias citocinas (IL-1, IL-6, IL-8) que ativam os macrófagos a produzir grande quantidade de ROS. A ativação da micróglia também libera ferro da ferritina de uma maneira dependente de superóxido, resultando em oxidação lipídica.⁹

Os emaranhados neurofibrilares são outros sítios de acúmulo de ferro.⁹ O Fe⁺³ é essencial para induzir agregação da proteína tau hiperfosforilada, levando à formação de emaranhados neurofibrilares.²⁹ Além disso, o A β induz a desregulação de cinases/fosfatases associadas com a hiperfosforilação da tau, constituindo uma via crítica para neurodegeneração.³⁰

Em relação a modelos animais, Schroder e colaboradores³¹ demonstraram em ratos adultos que receberam excesso de Fe⁺², 10-12 dias após o nascimento, déficits de memória espacial, emocional e de reconhecimento, comprovando um efeito danoso tardio do ferro em comportamentos aprendidos.

PAPEL DO FERRO NA DOENÇA DE PARKINSON

A neuromelanina da SN armazena grande quantidade de ferro que pode migrar progressivamente para o citosol durante a patogênese da DP, aumentando os ROS, fazendo

com que os neurônios dopaminérgicos nigrais sejam peculiarmente suscetíveis ao estresse oxidativo. Evidências histológicas demonstram que neurônios mais pigmentados são os primeiros a degenerarem na DP.³² Qualquer evento que concorra para aumentar o potencial oxidativo desses neurônios (mobilização de Fe, aumento da concentração de dopamina intracelular, estabilização de protofibrilas protéicas como α -sinucleína) poderiam constituir o evento inicial desencadeante da cascata de degradação oxidativa.³³ Além de contribuir para o estresse oxidativo, o ferro induz a agregação de α -sinucleína, contribuindo para a formação de corpos de Lewy.^{34,35} Zhang e colaboradores³⁵ demonstraram o papel neuroprotetor de um quelante de ferro em um modelo de degeneração nigral induzido por inibidor de proteossomo. Houve menos perda de neurônios dopaminérgicos e diminuiu a presença de α -sinucleína em corpos de Lewy, o que confirma o papel importante do ferro como causa das alterações neuropatológicas da DP.

CONCLUSÕES

O ferro é um metal fundamental para a homeostase do organismo; porém, quando em excesso, passa a desencadear reações oxidativas, aumentando o estresse oxidativo. Um desequilíbrio entre a formação de radicais livres e as enzimas que defendem o organismo dos seus danos leva à oxidação de elementos celulares que são fundamentais para um funcionamento normal, levando a alterações na conformação de proteínas e aumento de sua agregabilidade, à formação de fibrilas e, por fim, à neurodegeneração.

É necessário desenvolver um modelo animal que comprove este processo e possibilite o entendimento da fisiopatologia das doenças neurodegenerativas e o desenvolvimento de novas drogas.

REFERÊNCIAS

- Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH. Essential haematology. 4th ed. Philadelphia: Blackwell Science; 2001.
- Lee DW, Andersen JK, Kaur D. Iron dysregulation and neurodegeneration: the molecular connection. *Mol Interv*. 2006;6:89-97.
- Sadrzadeh SM, Saffari Y. Iron and brain disorders. *Am J Clin Pathol*. 2004; 121:S64-70.
- Pinero DJ, Connor JR. Iron in the brain: an important contributor in normal and diseased states. *Neuroscientist*. 2000;6:435-53.
- Falangola MF, Lee SP, Nixon RA, et al. Histological co-localization of iron in Ab plaques of PS/APP transgenic mice. *Neurochem Res*. 2005;30:201-5.
- Quintana C, Bellefqih S, Laval JY, et al. Study of localization of iron, ferritin, and hemossiderin in Alzheimer's disease hippocampus by analytical microscopy at the subcellular level. *J Struct Biol*. 2006;153:42-54.
- Gaasch JA, Lockman PR, Geldenhuys WJ, et al. Brain iron toxicity: differential responses of astrocytes, neurons, and endothelial cells. *Neurochem Res*. 2007; 32:1196-208.
- Zhang X, Haaf M, Todorich B, et al. Cytokine toxicity to oligodendrocyte precursors is mediated by iron. *Glia*. 2005;52:199-208.
- Castellani RJ, Moreira PI, Liu G, et al. Iron: the redox-active center of oxidative stress in Alzheimer disease. *Neurochem Res*. 2007;32:1640-5.
- Rouault TA, Cooperman S. Brain iron metabolism. *Semin Pediatr Neurol*. 2007;13:142-8.
- Yokel RA. Blood-brain flux of aluminum, manganese, iron and other metals suspected to contribute to metal-induced neurodegeneration. *J Alzheimers Dis*. 2006;10: 223-53.
- Bartzokis G, Lu HP, Tishler TA, et al. Myelin breakdown and iron changes in Huntington's disease: pathogenesis and treatment Implications. *Neurochem Res*. 2007;32: 1655-64.
- Zecca L, Gallorini M, Schunemann V, et al. Iron, neuromelanin and ferritin content in the substantia nigra of normal subjects at different ages: consequences for iron storage and neurodegenerative processes. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5:863-73.
- Riederer PF. Views on neurodegeneration as a basis for neuroprotective strategies. *Med Sci Monit*. 2004;10: RA287-90.
- Marks DB. Basic medical biochemistry. 2nd ed. Philadelphia: Williams&Williams; 2006..
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins e Contran: bases patológicas das doenças. 7^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.
- Passi S, Gianni G, Cocchi M. Oxidative stress in brain: neurodegenerative disease and possible treatment. *Prog Nutr*. 2006;8:241-56.
- Gaeta A, Hider RC. The crucial role of metal ions in neurodegeneration: the basis for a promising therapeutic strategy. *Br J Pharmacol*. 2005;146:1041-59.
- Smith DG, Cappai R, Barnham KJ. The redox chemistry of the Alzheimer's disease amyloid beta peptide. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1768:1976-90.
- Berg D, Yodanis MBH. Role of iron neurodegenerative disorders. *Top Magn Reson Imaging*. 2006;17:5-17.
- Sayre LM, Moreira PI, Smith MA, et al. Metal ions and oxidative protein modification in neurological disease. *Ann Ist Super Sanita*. 2005;41:143-64.
- Molina-Holgado F, Hider RC, Gaeta A, et al. Metals ions and neurodegeneration. *Biometals*. 2007;20:639-54.
- Mancuso C, Scapagini G, Currò D, et al. Mitochondrial dysfunction generation and cellular stress response in neurodegenerative disorders. *Front Biosci*. 2007;12: 1107-23.

24. Mattson MP. Metal-catalyzed disruption of membrane protein and lipid signaling in the pathogenesis of neurodegenerative disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1012:37-50.
25. Keller JN, Dimayuga E, Chen Q, et al. Autophagy, proteasomes, lipofuscin, and oxidative stress in aging brain. *Int J Biochem Cell Biol.* 2004;36:2376-91.
26. Huang X, Atwood CS, Moir RD, et al. Trace metal contamination initiates the apparent auto-aggregation, amyloidosis, and oligomerization of Alzheimer's A β peptides. *J Biol Inorg Chem.* 2004;9:954-60
27. Kontush A. Apolipoprotein Ab: black sheep in a good family. *Brain Pathol.* 2004;14:433-47.
28. Bishop GM, Robinson SR. The amyloid paradox: amyloid- β -metal complexes can be neurotoxic and neuroprotective. *Brain Pathol.* 2004;14:448-52.
29. Yamamoto A, Shin RW, Hasegawa K, et al. Iron (III) induces aggregation of hyperphosphorylated tau and its reduction to iron (II) reverses the aggregation: implications in the formation of neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 2002;82:1137-47.
30. Egaña JT, Zambrano C, Nuñez MT, et al. Iron-induced oxidative stress modify tau phosphorylation patterns in hippocampal cell cultures. *BioMetals.* 2003;16:215-23.
31. Schroder N, Fredriksson A, Vianna MRM, et al. Memory deficits in adult rats following postnatal iron administration. *Behav Brain Res.* 2001;124:77-85.
32. Fasano M, Giraud S, Coha S, et al. Residual substantia nigra neuromelanin in Parkinson's disease is cross-linked to α -synuclein. *Neurochem Int.* 2003;42: 603-6.
33. Fasano M, Bergamasco B, Lopiano L. Is neuromelanin changed in Parkinson's disease? Investigations by magnetic spectroscopies. *J Neural Transm.* 2006;113: 769-74.
34. Cole NB, Murphy DD, Lebowitz J, et al. Metal-catalyzed oxidation of α -synuclein. *J Biol Chemistry.* 2004;280: 9678-90.
35. Zhang X, Xie W, Qu S, et al. Neuroprotection by iron chelator against proteasome inhibitor-induced nigral degeneration. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 333:544-9.

Endereço para correspondência:
LIANA LISBOA FERNANDEZ
Rua Cel. Bordini, 675/204
90440-001, Porto Alegre, RS, Brasil
Fone: (51) 3332-5983
E-mail: llfernandez@plugin.com.br