



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

POSIBLE PREVENCIÓN DE LAS ALTERACIONES PRODUCIDAS POR LA PROTEÍNA
BETA AMILOIDE A TRAVÉS DE LA INHIBICIÓN DE LA GSK3.

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

ARTURO GONZÁLEZ ISLA

DIRECTOR DE TESIS

DR. JOSÉ FERNANDO PEÑA ORTEGA

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

COMITÉ TUTOR

DR. FRANCISCO G. VÁZQUEZ CUEVAS

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

DRA. LOURDES MASSIEU TRIGO

INSTITUTO DE FISIOLOGÍA CELULAR

JURIQUILLA, QUERÉTARO, JUNIO DE 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos:

Al Laboratorio de Circuitos Neuronales perteneciente al Departamento de Neurobiología del Desarrollo y Neurofisiología del Instituto de Neurobiología del Campus UNAM Juriquilla.

A la Unidad de Análisis Conductual del Instituto de Neurobiología y a la Dra. Deysi Gasca Martínez.

Al Bioterio del Instituto de Neurobiología, al MVZ. José Martín García Servín y a Alejandra Castilla León.

A la Unidad de Videoconferencia y a la Lic. María de Lourdes Lara Ayala.

Al Dr. Gonzalo Martínez de la Escalera

A la Unidad de Enseñanza y a la M. en C. Leonor Casanova Rico.

A la Dra. Lourdes Massieu Trigo

A la Dra. Magdalena Giordano Noyola

Al Dr. Alfredo Varela Echavarría

Al Dr. Manuel Salas Alvarado

Al Dr. Hugo Merchant Nancy

A la Dra. Edith Garay

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por haberme otorgado la beca 514592

Al Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas

Resumen:

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología caracterizada por alteraciones en el proceso de memoria y en la función hipocampal producidas por la sobreexpresión de la proteína β amiloide. Evidencia previa indica que la disminución en la actividad de los circuitos neuronales producidas por la P β A se debe a la activación de la glucógeno sintasa quinasa 3 β (GSK3 β) misma que recientemente se ha descrito puede ser inhibida mediante el tratamiento con litio o con ejercicio. Utilizando modelos *in vivo* e *in vitro*, encontramos que el ejercicio libre y el litio a largo plazo o a dosis altas previenen las alteraciones producidas por la P β A en la memoria y en la actividad hipocampal e inhiben a la GSK3 β . Asimismo caracterizamos que el ejercicio moderado y el tratamiento a corto plazo con litio presentan efectos subterapéuticos diferenciales ante alteraciones celulares y bioquímicas producidas por la P β A. Por último, caracterizamos que la combinación de ambos tratamientos subterapéuticos previenen por completo la pérdida de la memoria y la inhibición de la actividad hipocampal producidas por la P β A a través de la inhibición de la GSK3 β y la prevención en la proliferación microglial e inclusive aumentan la potencia de la actividad hipocampal por encima de los animales control. Dicho hallazgo podría representar una estrategia traslacional de uso terapéutico inmediato contra la EA.

Abstract:

Alzheimer's disease (AD) is a pathology characterized by alterations on memory process and hippocampal function produced by overexpression of amyloid β protein ($A\beta$). It has been characterized that the decrease of neuronal circuits activity produced by $A\beta$ is due to the activation of glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) that recently has been described could be inhibited by lithium and exercise. Using *in vivo* and *in vitro* models we found that free exercise and long term/high dose lithium treatment prevent the alterations produced by $A\beta$ on memory and hippocampal activity by inhibiting GSK3 β . Additionally, we characterize that moderate exercise and short-term lithium treatment have differential subtherapeutic effects and biochemical and cellular alterations produced by $A\beta$. Finally, we characterized that combination of both subtherapeutic treatments completely avoids memory loss and hippocampal activity inhibition produced by $A\beta$ by inhibiting GSK3 β and preventing microglial proliferation and even enhance the hippocampal activity above control animals. This finding could represent an immediate therapeutic translational strategy against AD.

Contenido:

Abreviaturas:	1
Introducción	3
La Enfermedad de Alzheimer	3
Las Características Histopatológicas de la EA	4
Las Marañas Neurofibrilares	4
Las Placas Seniles	5
La proteína β amiloide	6
Las funciones de la P β A en fisiología y patología.....	8
El Hipocampo.....	10
Organización Anatómica del Hipocampo.....	12
Las alteraciones hipocampales producidas por la P β A.....	13
La GSK3 β	15
El litio, la P β A y la GSK3 β	17
El Ejercicio, la P β A y la GSK3 β	20
Antecedentes Directos.....	22
Hipótesis	24
Objetivo general.....	24
Objetivos particulares	24
Materiales y Métodos.....	25
Animales:	25
Tratamiento con litio:.....	25
Tratamiento con ejercicio:	25
Combinación de los tratamientos:.....	26
Inyección intracerebroventricular:	26
Prueba de reconocimiento de objetos con componente visoespacial:	26
Evitación Inhibitoria:	26
Prueba de suspensión de la cola:.....	27
Registros in vitro:	28
Registros in vivo:	28

Western blot:	29
Inmunohistoquímica:	30
Análisis Estadístico:	30
Resultados:.....	31
La P β A genera alteraciones de la memoria visoespacial	31
La inyección de la P β A genera alteraciones en la actividad hipocampal in vivo que correlacionan con la activación de la GSK3 β	32
La P β A disminuye la potencia de la actividad espontanea hipocampal in vitro y activa a la GSK3 β	35
La inhibición de la GSK3 β previene las alteraciones producidas por la P β A in vitro	36
El tratamiento con litio a dosis terapéutica a corto plazo previene las alteraciones producidas por la P β A sobre la actividad espontanea hipocampal in vitro.	37
El tratamiento con litio 3 mM a corto plazo falla en prevenir las alteraciones producidas por la P β A en la memoria y en la actividad oscilatoria hipocampal in vivo.	39
El tratamiento con litio a dosis subterapéutica a largo plazo previene las alteraciones producidas por la P β A en la memoria y en la actividad oscilatoria hipocampal in vivo. .	42
El ejercicio libre previene las alteraciones producidas por la P β A in vitro.	44
El ejercicio moderado previene parcialmente las alteraciones producidas por la P β A sobre la memoria y actividad oscilatoria hipocampal.	46
Efecto de los diferentes tratamientos sobre la activación de la GSK3 β producida por la ICV de P β A.....	49
La P β A produce un estado conductual depresivo y el aumento en la proliferación de la microglía en el hipocampo a pesar del ejercicio moderado.	50
La combinación de ejercicio moderado y litio 3 mM previene las alteraciones producidas por la P β A.....	52
Discusión:	54
La inyección ventricular de la P β A genera alteraciones en la actividad hipocampal y la memoria y promueve la activación de la GSK3 β	54
La inhibición de la GSK3 β con litio previene las alteraciones producidas por la P β A. ...	56
El litio a corto plazo previene la proliferación microglial y el estado depresivo provocado por la inyección intracerebroventricular de la P β A.....	59
La inhibición de la GSK3 β mediante el tratamiento con ejercicio previene las alteraciones producidas por la P β A.....	61
La combinación del tratamiento farmacológico con litio a corto plazo y el ejercicio moderado previenen las alteraciones producidas por la P β A.....	65

Conclusiones:.....	69
Referencias:	70

Abreviaturas:

$\alpha 7$ nAChR (receptores nicotínicos $\alpha 7$)

ADAM (A Disintegrin and Metaloprotease)

AKT (Proteína Cinasa B)

AOH (Actividad oscilatoria hipocampal)

ASH (Actividad espontanea hipocampal)

BACE1 (β -site APP-Cleaving Enzyme)

BDNF (Factor de crecimiento derivado del cerebro)

CA (Cornu Amonis)

DG (Giro Dentado)

EA (Enfermedad de Alzheimer)

ES (Estimulación Sensorial)

EX (Ejercicio Libre)

EX Mod (Ejercicio Moderado)

FPRL1 (Receptor para péptidos formilados)

GSK3 β (Glucógeno Sintasa 3 Quinasa β)

ICV (Intracerebroventricular)

IGF-1 (Factor de crecimiento insulínico tipo 1)

LCRA (Líquido cefalorraquídeo artificial)

LTD (Depresión a largo plazo)

LTP (Potenciación a largo plazo)

MN (Marañas Neurofibrilares)

PS (Placas Seniles)

NINDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association)

NMDA (N-metil-D-aspartato)

P β A (Proteína β -amiloide 1-42)

PPA (Proteína Precursora Amiloidea)

Pyk2 (Cinasa de tirosinas rica en prolina 2)

RAGE (Receptor para productos avanzados de glicación)

SNC (Sistema Nervioso Central)

Trk (Receptores a tirosina cinasa)

VEH (Vehículo)

Introducción

A lo largo de los últimos 50 años la esperanza de vida ha aumentado hasta encontrarse en un promedio de 71.4 años (United Nations, 2015). El aumento en la esperanza de vida se relaciona con el aumento en la cantidad de pacientes con demencia (Prince and Jackson, 2009), particularmente la Enfermedad de Alzheimer (EA) (Qiu et al., 2009; Abbott, 2011). La mayoría de los casos de EA suceden después de los 60 años y su prevalencia se incrementa conforme la edad de los individuos (Hebert et al., 2003). Proyecciones indican que para el año 2030 existirán alrededor de 65.7 millones de personas con demencia (Prince and Jackson, 2009). De acuerdo a las mismas proyecciones esta cifra se duplicará en el 2050 hasta alcanzar los 115,4 millones de pacientes con EA, lo que representa un problema de salud a nivel mundial (Prince and Jackson, 2009).

La Enfermedad de Alzheimer

La EA es una patología crónica neurodegenerativa caracterizada por la pérdida de las funciones cognitivas (Holtzman et al., 2011) principalmente la atención y la memoria (Abbott, 2011; Holtzman et al., 2011). Su origen puede ser de tipo hereditario si se presentan mutaciones autosómicas dominantes en genes involucrados en la síntesis de diversas proteínas relacionadas a su patología (Guerreiro and Hardy, 2011). La EA hereditaria sólo representa el 5% de los casos (Holtzman et al., 2011). La EA también puede ser de tipo esporádico, en cuyo caso presenta una etiología multifactorial (Nowotny et al., 2001), representa el 95% de los casos y su prevalencia va aumentando con la edad (Hebert et al., 2003). La EA fue descrita originalmente por el psiquiatra y neurólogo Alois Alzheimer en 1901 con el caso clínico de una paciente que presentaba pérdida progresiva de la memoria, delirios y alucinaciones (Stelzman et al., 1995). Posterior a la muerte de la paciente, se llevó a cabo un análisis histológico del tejido cerebral en donde Alzheimer caracterizó “llamativos cambios en las neurofibrillas” intracelularmente y “diminutas lesiones causadas por la acumulación de una sustancia especial” en el intersticio (Stelzman et al., 1995). A la postre, ambos marcadores fueron caracterizados y denominados marañas neurofibrilares (MN) y placas seniles (PS), respectivamente (Stelzman et al., 1995). La presencia detectada *postmortem* de ambos marcadores histopatológicos en áreas cerebrales como la corteza entorrinal, el hipocampo, la amígdala y el bulbo olfatorio

constituyen el diagnóstico definitivo de la EA (Selkoe, 2001; Fița et al., 2011; Beach et al., 2012).

Previo a la muerte del paciente, existen diversas características que podrían sugerir la presencia de la EA. De acuerdo con el criterio de la NINDS-ADRDA (Dubois et al., 2007; Fița et al., 2011) el paciente debe presentar: a) deterioro gradual en la memoria durante los últimos 6 meses, confirmado por pruebas neuropsicológicas (Beach et al., 2012; Larner, 2012); b) atrofia progresiva de la corteza temporomedial, particularmente del hipocampo, medida a través de resonancia magnética (Deweert et al., 1995; Fox and Warrington, 1996; Devanand et al., 2007); c) concentraciones bajas de proteína β -Amiloide 1-42 (P β A) y altas de proteína tau en el líquido cefalorraquídeo (Tabaraud et al., 2012); d) metabolismo de la glucosa reducido bilateralmente en la corteza temporoparietal medido a través de una Tomografía por Emisión de Positrones (O'Brien, 2007). Además de los signos y síntomas ya mencionados, la expresión de la isoforma ϵ 4 de la apolipoproteína correlaciona con un aumento en el riesgo de desarrollar la EA (Corder et al., 1993).

Las Características Histopatológicas de la EA

Las características patológicas principales de la EA son la atrofia cortical, la muerte neuronal, la neuroinflamación y la pérdida de las sinapsis (Haass and Selkoe, 2007; Koffie et al., 2011). Sin embargo, como ya se mencionó, las MN y las PS son el estándar de oro que permite un diagnóstico definitivo de la EA (Beach et al., 2012). De ahí que ambos marcadores sean la base de las 2 hipótesis patofisiológicas acerca del origen de la EA (Caselli et al., 2006).

Las Marañas Neurofibrilares

Las MN son estructuras intracelulares compuestas por agregados hiperfosforilados de la proteína Tau (Caselli et al., 2006). La proteína Tau es sintetizada en las neuronas (Holtzman et al., 2011) y en su estado fisiológico no fosforilado tiene la función de polimerizar a la tubulina con el objetivo de estabilizar los microtúbulos y por lo tanto al citoesqueleto (Garcia and Cleveland, 2001; Holtzman et al., 2011), principalmente en los axones (Garcia and Cleveland, 2001) promoviendo el correcto funcionamiento y la

comunicación neuronal (Takei et al., 2000). Cuando la proteína Tau comienza a hiperfosforilarse de manera patológica, se disocia de los microtúbulos y se autoagrega para adquirir una conformación β plegada que al acumularse forma filamentos helicoidales apareados (Kidd, 1963) y, finalmente, las MN (Garcia and Cleveland, 2001; Holtzman et al., 2011). Una vez formadas las MN, la integridad de los microtubulos se compromete y comienza la degradación del citoesqueleto (Terry, 1998), lo que provoca alteraciones en el transporte de proteínas y vesículas necesarias para el correcto funcionamiento de las neuronas (Terry, 1998). Lo anterior, también induce neuroinflamación y pérdida de sinapsis (Ballatore et al., 2007).

Las Placas Seniles

Además de las MN, el otro marcador histopatológico característico de la EA son las PS (Caselli et al., 2006). Las PS son estructuras extracelulares compuestas principalmente por agregados de diferentes isoformas de la P β A (Glennner and Wong, 1984). En etapas tempranas de la EA, las PS presentan una estructura difusa (Selkoe, 2001; Güntert et al., 2006) compuesta principalmente por agregados de la P β A en su isoforma de 42 aminoácidos (Güntert et al., 2006). Durante esta etapa, las PS se caracterizan por no tener una estructura central compacta y no presentar las llamadas neuritas distróficas (Selkoe, 2001). A medida que progresa la enfermedad, otras isoformas de la P β A, principalmente la de 40 aminoácidos, se va incorporando paulatinamente a las placas difusas generando un núcleo compacto (Harigaya et al., 2006; Yan et al., 2009). Si bien la PS conforman el segundo marcador histopatológico clásico de la EA (Caselli et al., 2006), el deterioro cognitivo temprano en la EA correlaciona más con las formas oligoméricas (solubles) de la P β A que con las PS (Näslund et al., 2000; Koffie et al., 2009; Tomic et al., 2009). De hecho, existe una correlación entre la severidad de la demencia y la cantidad de la P β A oligomérica en cerebros de pacientes con EA (Näslund et al., 2000; Koffie et al., 2009; Tomic et al., 2009) y en modelos animales (Hsai et al., 1999; Moechars et al., 1999; Mucke et al., 2000). Por el contrario, la correlación entre el número de PS y la severidad de la demencia es mucho menos robusta (Näslund et al., 2000; Tomic et al., 2009). Inclusive, existen evidencias que indican la presencia de PS en el sistema nervioso central (SNC) de adultos sin deterioro cognitivo, al momento de la muerte (Crystal et al., 1988; Dickson et al., 1992; Goldman et al., 2001; Haroutunian et al., 2008; Berlau et al., 2009).

La proteína β amiloide

Como se mencionó previamente, la presencia de la P β A en su forma oligomérica correlaciona con el deterioro cognitivo en la EA (Koffie et al., 2009; Palop and Mucke, 2010). La P β A es una proteína con una longitud de entre 39 a 43 aminoácidos y un peso de aproximadamente 4 KDa (Small and McLean, 1999), que se produce por la proteólisis de la Proteína Precursora Amiloidea (PPA), que es una proteína transmembranal tipo 1 (Collin et al., 2004). La PPA cuenta con 3 isoformas con un número diferencial de aminoácidos. La isoformas de la PPA de entre 770 y 751 aminoácidos se expresa en la mayoría de los tipos celulares con excepción de las neuronas (Chasseigneaux and Allinquant, 2012). Por su parte, en las neuronas se expresa la isoforma de la PPA de 695 aminoácidos (Chasseigneaux and Allinquant, 2012). La función fisiológica de la PPA no ha sido esclarecida completamente (Holtzman et al., 2011), pero se le ha relacionado con la migración neuronal y la poda axonal durante el desarrollo del sistema nervioso central (SNC) (Young-Pearse et al., 2007; Nikolaev et al., 2009). En el SNC maduro, la PPA ha sido relacionada con procesos de plasticidad sináptica como la proliferación de axones y dendritas, así como la potenciación de largo plazo (LTP por sus siglas en inglés) (Chasseigneaux and Allinquant, 2012).

La PPA puede ser procesada por 2 vías, la vía No Amiloidogénica y la vía Amiloidogénica (Peña, Gutierrez-Lerma, Quiroz-Baez, & Arias, 2006). En la vía No Amiloidogénica, la PPA es procesada por la acción de 2 enzimas, la α -secretasa y la γ -secretasa (Vingtdeux and Marambaud, 2012). La α -secretasa está constituida por 3 tipos de enzimas la ADAM9, la ADAM10 y la ADAM17, todas pertenecientes a la familia de enzimas denominada ADAM (*A Disintegrin And Metaloprotease*, por sus siglas en inglés) (Vingtdeux and Marambaud, 2012). El corte de la PPA por la α -secretasa genera un par de fragmentos: el ectodominio conocido como sAPP α (Kamenetz et al., 2003) que se promueve la integridad y la supervivencia celular (Mattson et al., 1993), participa en el desarrollo temprano del SNC (Caillé et al., 2004) e inclusive su inyección vía intracerebroventricular (ICV) promueve un mejor desempeño de ratones en pruebas de memoria (Meziane et al., 1998). El corte de la PPA en el segmento carboxilo terminal, tanto para la vía No Amiloidogénica como para la vía Amiloidogénica (Peña et al., 2006), lo lleva a cabo la enzima γ -secretasa (Kamenetz et al., 2003). La γ -secretasa es un complejo enzimático compuesto por las presenilinas 1 o 2 (LaFerla et al., 2007; Wolfe, 2012) que degrada gran

parte de la PPA (Guo et al., 2012). La γ -secretasa produce varios fragmentos peptídicos como el c83 que se asocian con funciones neurotróficas (Vingtdeux and Marambaud, 2012) y de la transcripción de diversos genes (Kim et al., 2003; von Rotz et al., 2004). El corte de la PPA por parte de la vía no amiloidogénica, que incluye a la α -secretasa y a la γ -secretasa, previene la generación y liberación de la P β A (Kamenetz et al., 2003).

La vía amiloidogénica de corte de la PPA, en condiciones fisiológicas, se encarga de degradar sólo el 10% de la PPA, cuando ésta no es cortada por la α -secretasa (Ghosh et al., 2012). La proteólisis de la PPA en la vía amiloidogénica es realizada por la β -secretasa, en lugar de la α -secretasa (Ghosh et al., 2012; Kandalepas and Vassar, 2012). La β -secretasa, también denominada *β -site APP-Cleaving Enzyme* (BACE1), hidroliza a la PPA liberando el ectodominio amino terminal sAPP β y dejando los 99 aminoácidos restantes de la PPA en la membrana (Haass and Selkoe, 2007; Ghosh et al., 2012; Kandalepas and Vassar, 2012) generando el fragmento carboxilo terminal conocido como C99. El fragmento C99 es posteriormente proteolizado por el complejo de la γ -secretasa en diferentes secciones (Weggen et al., 2001), liberando así la P β A en sus diversas isoformas (Weggen et al., 2001; Haass and Selkoe, 2007; Kandalepas and Vassar, 2012).

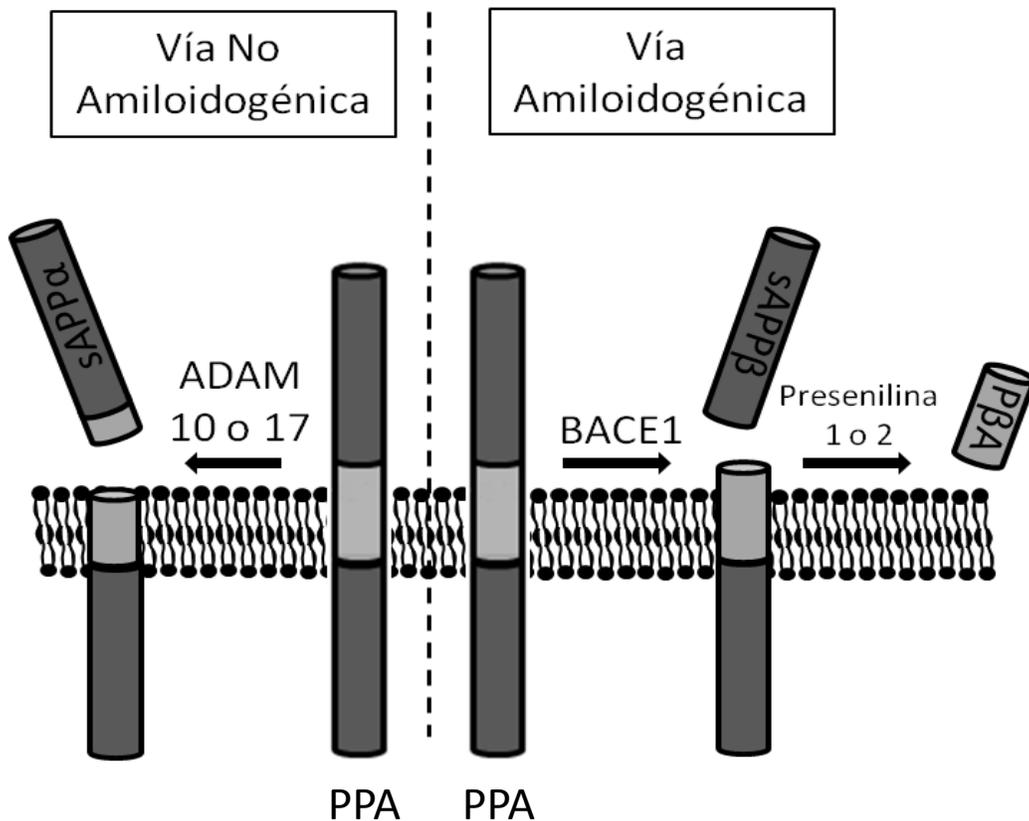


Figura 1. Esquema representativo de las vías Amiloidogénica y no Amiloidogénica de la PPA. *Izq.* La degradación de la APP por parte de las enzimas ADAM 10 o 17 promueve la producción del fragmento sAPP α , en lo que representa la vía no amiloidogénica de degradación de la PPA. *Der.* La degradación de la PPA por la enzima BACE1 promueve la generación del fragmento sAPP β dejando un residuo en la membrana que posteriormente es degradado por las presenilina 1 o 2 para la generación de la P β A, esto representa la vía amiloidogénica de degradación de la PPA.

Las funciones de la P β A en fisiología y patología

En condiciones fisiológicas, la P β A es liberada al espacio intersticial mayoritariamente en su isoforma de 40 aminoácidos y, en menor proporción, en la de 42 aminoácidos (LaFerla et al., 2007; Walsh and Selkoe, 2007). La P β A participa de forma fisiológica en diversas funciones en el SNC en desarrollo (Chasseigneaux and Allinquant, 2012) como la proliferación, la maduración, la diferenciación y la supervivencia de las células (Whitson et al., 1989; Yankner et al., 1990; Giuffrida et al., 2009; Chasseigneaux and Allinquant, 2012). En el SNC adulto, la P β A a concentraciones picomolares tiene la función de disminuir la transmisión sináptica y la excitabilidad de los circuitos neuronales

(Kamenetz et al., 2003; Cirrito et al., 2005) a través de un mecanismo de regulación negativa que depende de la actividad neuronal (Nitsch et al., 1993) ya que a mayor actividad neuronal, mayor liberación de la P β A y viceversa (Nitsch et al., 1993; Kamenetz et al., 2003; Cirrito et al., 2005). A concentración picomolar, la P β A también es capaz de regular la actividad de los receptores nicotínicos $\alpha 7$ ($\alpha 7$ nAChR) promoviendo mecanismos de plasticidad sináptica (Puzzo et al., 2008). Asimismo, la disminución de la cantidad de la P β A por debajo de los niveles fisiológicos resulta en alteraciones en la memoria y la plasticidad sináptica (Morley et al., 2010; Puzzo et al., 2011). Inclusive, la inhibición de la P β A endógena o su inmunodepleción puede causar muerte neuronal en cultivos (Plant et al., 2003).

Cuando la P β A es sobre producida, alcanzando concentraciones nanomolares, desencadena una serie de eventos patológicos relacionados con la EA (Cirrito et al., 2005) al producir alteraciones de la transmisión y la plasticidad sinápticas (Peña et al., 2006; Pozueta et al., 2012); así como procesos inflamatorios en el SNC (Medeiros and LaFerla, 2012; Xu et al., 2016) que derivan en alteraciones en la actividad de los circuitos neuronales y su sincronización (Palop and Mucke, 2010; Peña-Ortega et al., 2012; Alvarado-Martínez et al., 2013; Gutiérrez-Lerma et al., 2013; Peña-Ortega, 2013); promoviendo a su vez la pérdida de la memoria (Salgado-Puga and Peña-Ortega, 2015). Las alteraciones de los circuitos neuronales producidas por la sobreproducción de la P β A pueden ser detectadas a diferentes niveles. A nivel de la actividad eléctrica cerebral global, los pacientes con EA presentan un enlentecimiento de la actividad oscilatoria (Coben et al., 1983; Brenner et al., 1986; Jeong, 2004), caracterizado por un aumento en la potencia de las oscilaciones lentas (Coben et al., 1983; Brenner et al., 1986; Jeong, 2004) y una disminución en la potencia de las oscilaciones rápidas (Coben et al., 1985; Babiloni et al., 2006, 2009) que correlaciona con alteraciones en la memoria (Moretti, 2004; Koenig et al., 2005). Dicho enlentecimiento también ha sido reportado en modelos animales de la EA (Wang et al., 2002b; Mugantseva and Podolski, 2009). Las alteraciones en la potencia o frecuencia de las oscilaciones poblacionales producidas por la P β A a nivel generalizado se presentan también de manera local en distintos circuitos neuronales (Sun and Alkon, 2002; Walsh et al., 2002; Adaya-Villanueva et al., 2010; Balleza-Tapia et al., 2010; Villette et al., 2010; Peña-Ortega and Bernal-Pedraza, 2012; Peña-Ortega et al., 2012; Alvarado-Martínez et al., 2013; Gutiérrez-Lerma et al., 2013; Yue et al., 2014; Kalweit et al., 2015). Particularmente, el hipocampo, que es una estructura cerebral estrechamente relacionada con el aprendizaje y la memoria (Scoville and Milner, 1957; Milner et al., 1998; Battaglia et al., 2011), sufre una serie de

cambios funcionales relacionados con la presencia de la P β A (Flood et al., 1991; Crews and Masliah, 2010).

El Hipocampo

El hipocampo es una estructura cerebral localizada en el lóbulo temporal de manera bilateral (Thammaroj et al., 2005) que se extiende desde la parte dorsal-septal (medial) del cerebro y se arquea terminando en la parte ventral-temporal (lateral) del encéfalo (Ahmed and Mehta, 2009). El hipocampo está subdividido en regiones denominadas *Cornu Amonis* (CA) 1, 2 y 3 (Johnston and Amaral, 2004; Thammaroj et al., 2005). Junto con el giro dentado, el subiculum y la corteza entorrinal integra la formación hipocampal (Amaral and Witter, 1989; Thammaroj et al., 2005) y es una estructura necesaria para el aprendizaje y la memoria; ya que lleva a cabo la detección, procesamiento, almacenamiento y recuperación de la información relacionada con el medio ambiente (Scoville and Milner, 1957; Buzsáki, 2002; Suzuki, 2003; Ahmed and Mehta, 2009). El hipocampo es una estructura fundamental para diversos procesos cognitivos, particularmente la memoria (Scoville and Milner, 1957; Milner et al., 1998), pues su lesión parcial o total impide el procesamiento de la información para generar nuevos recuerdos (Scoville and Milner, 1957; Milner et al., 1998). Existe evidencia de la participación del hipocampo en las diferentes etapas del proceso de memoria, incluyendo la codificación, el mantenimiento y la recuperación de la información (Gevins et al., 1997; Krause et al., 2000; Buzsáki, 2002). El hipocampo participa además en procesos como el aprendizaje, el sueño de movimientos oculares rápidos, la conducta exploratoria, la orientación visoespacial, entre otros (Buzsáki et al., 1983; Bland, 1986). Los procesos previamente descritos requieren la generación de diversos patrones de actividad oscilatoria poblacional (Buzsáki, 2002; Buzsáki et al., 2003; Csicsvari et al., 2003) que representan un conjunto de fluctuaciones rítmicas sostenidas de la actividad eléctrica de conjuntos de neuronas (Buzsáki et al., 2012).

El hipocampo es capaz de generar patrones de oscilación que son clave para la memoria (Kahana et al., 2001; McNaughton et al., 2006). Particularmente, las oscilaciones hipocampales en el rango de entre 3 a 8 Hz o theta (θ) son fundamentales para la integración, codificación, almacenamiento, recuperación y evocación de la información (Traub et al., 1996; Kahana et al., 2001; Buzsáki, 2002; Buzsáki et al., 2003; Goutagny et al., 2009). El ritmo θ se ha correlacionado con procesos como la memoria visoespacial

(Hasselmo, 2012), la memoria de trabajo (Jones and Wilson, 2005) y la memoria episódica en seres humanos (Klimesch et al., 2001; Lega et al., 2012). Diferentes evidencias experimentales ha demostrado una asociación entre el aumento en la potencia del ritmo θ hipocampal y la codificación correcta de la memoria (Bastiaansen et al., n.d.; Osipova et al., 2006; Nokia et al., 2008; Rutishauser et al., 2010; Lega et al., 2012; Vass et al., 2016). La relevancia del ritmo θ hipocampal es tal que su interrupción, ya sea por lesión del hipocampo o el septum medial o por manipulaciones farmacológicas que interfieren con mecanismos involucrados en su generación, afecta el proceso de memoria en varias de sus fases (Givens, 1995; McNaughton et al., 2006; Hasselmo and Stern, 2014).

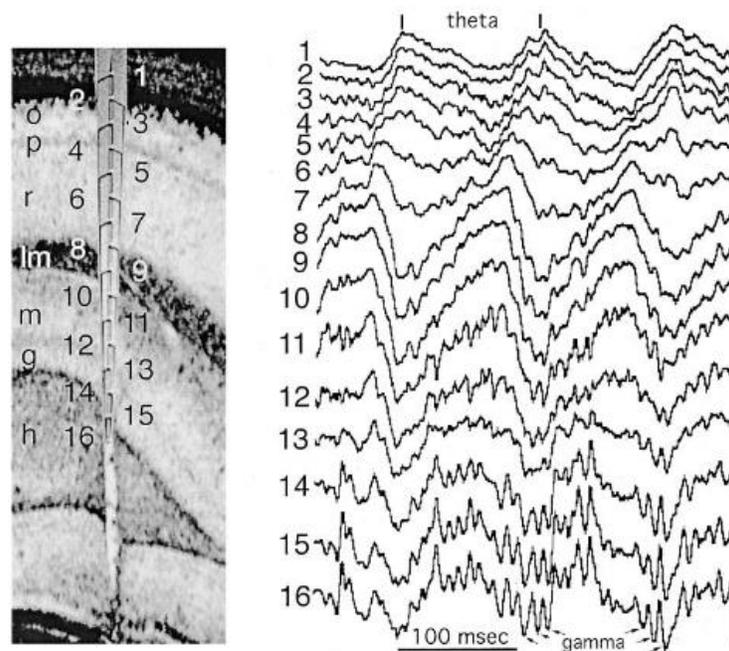


Figura 2. El hipocampo genera oscilaciones poblacionales que son fundamentales para los procesos cognoscitivos. *Izq.* Microfotografía que muestra un arreglo de electrodos insertos en el hipocampo desde CA1 hasta el GD. Las letras representan cada uno de los estratos del hipocampo: o, *stratum oriens*; p, piramidal; r, *stratum radiatum*; lm, *stratum lacunosum moleculare*; g, capa granular; h, *hilus*. Los números representan cada uno de los sitios de registro. *Der.* Registros del potencial local de campo de los 16 sitios indicados, donde se observan varios tipos de oscilaciones. En la parte superior se observan predominantemente las ondas theta y en la parte inferior se pueden observar las mismas ondas theta mezcladas con ondas gamma de mayor frecuencia (Bragin, et al. 1995, adaptado en Buzsaki, 2002).

Organización Anatómica del Hipocampo

El hipocampo tiene una organización laminar conformada por 3 capas en varias de sus subregiones (Amaral and Witter, 1989; Johnston and Amaral, 2004; Thammaroj et al., 2005). La primera capa tendrá el nombre de *stratum oriens* si se encuentra en la subregión de CA. Esta capa recibe el nombre de *hilus* en el caso de encontrarse en el giro dentado (GD)(van Strien et al., 2009). Esta capa está conformada por procesos aferentes y eferentes, así como interneuronas y dendritas (van Strien et al., 2009). La siguiente capa es denominada capa piramidal (si se encuentra en CA) o capa granular (si se encuentra en el giro dentado), dichas capas están conformadas por los somas de las neuronas principales y de algunas interneuronas (van Strien et al., 2009). La última capa presenta diferentes nombres dependiendo de la subregión, en el GD se denomina *stratum moleculare*(van Strien et al., 2009) y en el caso de las regiones CA1 y CA3 no presenta un nombre general pues se divide en subregiones denominadas *stratum radiatum*, *stratum lacunosum-moleculare* (en CA1 y CA3) y *stratum lucidum* (además de las dos anteriores y exclusivamente en la región CA3) (Johnston and Amaral, 2004; van Strien et al., 2009). Esta tercera capa está compuesta por dendritas apicales de neuronas principales e interneuronas así como de axones de las neuronas de proyección provenientes del giro dentado, en el caso exclusivo de la región CA (Witter et al., 2000; Johnston and Amaral, 2004).

Además de esta organización laminar, el hipocampo genera un circuito en conjunto con los demás elementos de la formación hipocámpal (Amaral and Witter, 1989; Johnston and Amaral, 2004) que inicia y termina en la corteza entorrinal (Johnston and Amaral, 2004). La corteza entorrinal proyecta vías glutamatérgicas hacia las células granulares del giro dentado a través de la vía perforante (Amaral and Witter, 1989; Johnston and Amaral, 2004). Las células granulares del giro dentado envían aferencias llamadas fibras musgosas hacia las neuronas piramidales de CA3 (Johnston and Amaral, 2004). Posteriormente, las neuronas piramidales de CA3 proyectan las colaterales de Schaffer hacia la región dendrítica de CA1 (Johnston and Amaral, 2004), dando paso al último relevo de la información representado por las neuronas piramidales de CA1, que envían sus proyecciones hacia el subículo y nuevamente a la corteza entorrinal (Freund and Buzsáki, 1996), cerrando lo que representa el circuito reverberante cortico-hipocampo-

cortical(Johnston and Amaral, 2004). Además, existe una vía directa que conecta la corteza entorrinal con CA1 de manera bidireccional evitando el relevo en CA3 (Witter et al., 2000).

Si bien, los sistemas de neurotransmisión involucrados en la función hipocampal son diversos, la aferencia principal que llega al hipocampo es glutamatérgica (Johnston and Amaral, 2004). Sin embargo, también existen diversos sistemas neuromoduladores, intrínsecos o extrínsecos, que influyen en la dinámica del circuito hipocampal (Vizi and Kiss, 1998). Entre estos sistemas neuromoduladores, se encuentra el sistema GABAérgico que tiene vías interneuronales, así como aferentes y eferentes al hipocampo (Freund and Antal, 1988; Toth et al., 1993). Las fibras aferentes GABAérgicas al hipocampo provienen principalmente de la región del *septum* (Freund and Antal, 1988). Asimismo, las interneuronas inhibitorias GABAérgicas del hipocampo proyectan de regreso hacia el *septum* medial, además de la banda diagonal de Broca y el hipocampo contralateral (Toth et al., 1993). Además de los sistemas glutamatérgico y GABAérgico otros neurotransmisores también pueden modular la función hipocampal (Vizi and Kiss, 1998), entre ellos se encuentran la noradrenalina mediante aferencias procedentes del *locus coeruleus* (Loy et al., 1980), la serotonina que proyecta de los núcleos dorsal y medial del raphé hacia el hipocampo (Conrad et al., 1974); la dopamina que modula al hipocampo a través del área tegmental ventral del sistema mesolímbico (Gasbarri et al., 1997) y la acetilcolina que modula la función hipocampal a través de aferencias procedentes del *septum* medial y la banda diagonal de Broca (Vizi and Kiss, 1998; Johnston and Amaral, 2004).

Las alteraciones hipocampales producidas por la P β A

Funcionalmente, la P β A altera la dinámica hipocampal promoviendo cambios en la actividad del circuito (Peña et al., 2002, 2010; Adaya-Villanueva et al., 2010; Balleza-Tapia et al., 2010; Peña-Ortega and Bernal-Pedraza, 2012; Gutiérrez-Lerma et al., 2013; Isla et al., 2016). *In vivo*, la P β A es capaz de disminuir la potencia de oscilaciones hipocampales en el rango θ (3-8 Hz) (Colom et al., 2010; Villette et al., 2010; Yue et al., 2014) y aumentar las oscilaciones delta (0-2 Hz) (Wang et al., 2002b; Peña-Ortega and Bernal-Pedraza, 2012), lo que se relaciona a alteraciones del proceso de memoria (Villette et al., 2010; Yue et al., 2014). Lo anterior, es debido a que la integridad en los componentes de las

oscilaciones θ es necesaria para la generación, mantenimiento y recuperación de la información (Buzsáki, 2002; Buzsáki et al., 2003; McNaughton et al., 2006). Esta evidencia correlaciona con lo encontrado en la actividad cerebral de pacientes con EA (Jeong, 2004; Koenig et al., 2005; van Deursen et al., 2008).

Por otro lado, evidencia obtenida de registros *in vitro* muestra que la P β A es capaz de reducir la potencia de la actividad hipocampal en diferentes componentes de frecuencia (Adaya-Villanueva et al., 2010; Kurudenkandy et al., 2014). Por ejemplo, la P β A reduce la potencia de la actividad θ , beta (12-40 Hz) y gamma (40-100 Hz) (Adaya-Villanueva et al., 2010; Gutiérrez-Lerma et al., 2013; Kurudenkandy et al., 2014), así como la potencia generalizada de la actividad espontánea (Balleza-Tapia et al., 2010; Isla et al., 2016). Además de las oscilaciones poblacionales, la P β A es capaz de alterar diferentes procesos de plasticidad sináptica en el hipocampo (Peña et al., 2006; Palop and Mucke, 2010). La aplicación de la P β A en rebanadas de hipocampo previene la LTP (Walsh et al., 2002; Wang et al., 2002a; Selkoe, 2008; Shankar et al., 2008) y aumenta la depresión a largo plazo (LTD) (Wang et al., 2002; Shankar et al., 2008; Li et al., 2009; Chen et al., 2013).

Los mecanismos detrás de los efectos de la P β A sobre la actividad de los circuitos neuronales son diversos; por un lado la P β A puede interactuar con diversos receptores de membrana (Balleza-Tapia and Peña, 2009) entre los que se encuentran los receptores a glutamato tipo NMDA (Snyder et al., 2005), los receptores nicotínicos de tipo $\alpha 7$ (Dineley et al., 2002), las integrinas (Yamazaki et al., 1997), el receptor p75 (Yaar et al., 1997), el receptor a insulina (Xie et al., 2002), el receptor para el factor de necrosis tumoral 1 (He et al., 2007), el receptor para productos avanzados de glicación (RAGE) (Deane et al., 2003) y el receptor para péptidos formilados (FPRL1) (Iribarren et al., 2005), entre otros. La unión de la P β A a los receptores mencionados deriva en la activación de diferentes cascadas de señalización que pueden llevar a la disminución de la actividad hipocampal (Balleza-Tapia and Peña, 2009; Balleza-Tapia et al., 2010; Peña et al., 2010; Isla et al., 2016), después a procesos de disminución en la plasticidad sináptica (Wang et al., 2003; Snyder et al., 2005; Rockenstein et al., 2007; Wei et al., 2010; Roberson et al., 2011; Salgado-Puga and Peña-Ortega, 2015) y, finalmente, a la muerte neuronal (Kihara et al., 1997; Yaar et al., 1997; Kuner et al., 1998; Shaw et al., 2002; Tsukamoto et al., 2003; Reese et al., 2008).

La GSK3 β

La glucógeno sintasa quinasa tipo 3 β (GSK3 β , por sus siglas en inglés) es esencial para diversos procesos patológicos desencadenados por la P β A (Rockenstein et al., 2007; Hooper et al., 2008; Hernández et al., 2009; Mendes et al., 2009; Georgievska et al., 2013; Hernandez et al., 2013). La GSK3 β es una cinasa de serinas y treoninas (Haar et al., 2001) que pertenece a la superfamilia de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (Hanks and Hunter, 1995). La GSK3 β presenta un dominio β plegado en el amino terminal y una estructura α hélice en el segmento carboxilo terminal (Haar et al., 2001). El sitio de unión al ATP se encuentra en la interface entre ambos dominios y está rodeado por un giro rico en glicinas y la bisagra de la cinasa (Haar et al., 2001). El giro de activación se encuentra entre sus residuos 200 al 226 y corre a lo largo de la superficie de la muesca de unión al sustrato (Haar et al., 2001). La GSK3 β cuenta con dos sitios de fosforilación que determinan la actividad catalítica de la proteína (Haar et al., 2001). Por un lado, existe el sitio de fosforilación localizado en la serina 9 que es fosforilado por la AKT (Haar et al., 2001) y que promueve un estado conformacional que resulta en la inactivación de la cinasa (Haar et al., 2001). Por otro lado, existe un sitio de fosforilación en la tirosina 216, el cual se localiza en el giro de activación y cuya fosforilación va a incrementar la actividad catalítica de la cinasa (Haar et al., 2001).

La presencia de la GSK3 β es necesaria durante el desarrollo (Salcedo-Tello et al., 2011) y su deficiencia resulta letal durante la embriogénesis debido a la severa degeneración del hígado (Hoeflich et al., 2000). En el sistema nervioso central, la GSK3 β es necesaria para procesos de plasticidad sináptica que subyacen a la memoria (Peineau et al., 2007). La GSK3 β es esencial durante el desarrollo para la formación de axones (Garrido et al., 2007). Asimismo, participa en procesos de retroalimentación negativa que reducen la excitabilidad neuronal (Wildburger and Laezza, 2012). Sin embargo, su activación prolongada deriva en la alteración de la función hipocampal (Georgievska et al., 2013).

Hay una correlación entre los efectos producidos por la P β A y la activación de la GSK3 β (Hooper et al., 2008; Hernández et al., 2009; Hernandez et al., 2013). La activación de la GSK3 β por la P β A involucra diferentes cascadas de señalización principalmente

asociadas a la activación de las integrinas por la P β A. Por un lado, la P β A es capaz de unirse a las integrinas α 1 β 1 (Ghisso et al., 1992; Pfaff et al., 1994; Balleza-Tapia and Peña, 2009) promoviendo cascadas de señalización que derivan en la activación de la GSK3 β . Dicha cascada de señalización involucra la autofosforilación de la cinasa de adherencia focal (FAK) (Frasca et al., 2008) que forma un complejo con otro miembro de la familia de Src denominado cinasa Fyn. La unión de la P β A a la integrina α 1 β 1 resulta en la activación del complejo FAK/Fyn (Williamson et al., 2002; Messina et al., 2003) que fosforila en tirosinas a la GSK3 β (Lesort et al., 1999) y promueve su activación. La activación de otra integrina, la α v β 1, promueve la fosforilación de la cinasa de tirosinas rica en prolinas 2 (Pyk2) (Balleza-Tapia and Peña, 2009). Se ha propuesto que Pyk2 es otra cinasa capaz de fosforilar a la GSK3 β en tirosinas e inducir así su activación (Hartigan et al., 2001; Sayas and Ariaens, 2006).

Una vez activa, la GSK3 β tiene diferentes blancos que están relacionados con la disminución de la excitabilidad neuronal (Bradley et al., 2012; Salgado-Puga and Peña-Ortega, 2015). La GSK3 β fosforila diversos canales iónicos. Por un lado, la GSK3 β es capaz de fosforilar a diferentes canales de potasio promoviendo una apertura sostenida de los mismos y una hiperpolarización prolongada de la membrana neuronal (Borsotto et al., 2007; Gross et al., 2007; Peineau et al., 2007; Kapfhamer et al., 2010; Sutherland, 2011; Salgado-Puga et al., 2017). La GSK3 β también participa en la fosforilación del dominio sináptico intracelular de interacción de proteínas de los canales de calcio tipo P/Q (Zhu et al., 2010) disminuyendo la concentración intracelular de calcio en neuronas hipocampales, previniendo la asociación del complejo SNARE y previniendo la liberación presináptica de las vesículas (Zhu et al., 2010). Consecuentemente, la activación de la GSK3 β disminuye la liberación de glutamato posterior a la estimulación de alta frecuencia en neuronas hipocampales al disminuir la expresión de la sinapsina I, que es una parte fundamental del complejo SNARE (Zhu et al., 2007).

También, la activación de la GSK3 β es capaz de inducir la internalización de receptores AMPA durante la LTD (Peineau et al., 2007) y su inhibición lleva a un aumento de los mismos durante la LTP (Peineau et al., 2007). Un efecto similar se ha caracterizado en los receptores NMDA, donde la activación de la GSK3 β lleva a la internalización de los receptores (Li et al., 2009b), efecto que es prevenido mediante la inhibición de la GSK3 β (Li et al., 2009b). Asimismo, la GSK3 β es capaz de fosforilar canales de sodio dependientes de voltaje promoviendo su internalización y una subsecuente disminución de la excitabilidad

neuronal (James et al., 2015). A largo plazo, la activación de la GSK3 β produce la hiperfosforilación de la proteína Tau (Pérez et al., 2003; Zhang et al., 2011b), lo que eventualmente lleva a la formación de las marañas neurofibrilares y a la muerte neuronal (Garcia and Cleveland, 2001; Holtzman et al., 2011).

El litio, la P β A y la GSK3 β

El litio es un ion monovalente (Phiel and Klein, 2001) que ha sido utilizado en la práctica clínica desde hace más de 50 años como tratamiento para diferentes enfermedades psiquiátricas entre las que se encuentra el desorden bipolar (Cade, 1949; Shorter, 2009), la depresión (De Montigny et al., 1981; Fava et al., 1994) y la esquizofrenia (Malhi et al., 2009); inclusive se ha probado como sedante y anticonvulsivante (Wada et al., 2005). En el caso del desorden bipolar, el litio ayuda a controlar los periodos de manía aguda (Severus et al., 2014) y su uso reduce la tasa de suicidios en pacientes con bipolaridad (Smith et al., 2013). La reducción en la tasa de suicidios después del tratamiento con litio también se ha observado en la población general (Ohgami et al., 2009). Dentro del tratamiento del desorden bipolar, el litio también se usa como auxiliar en el control de los síntomas asociados al componente depresivo (Malhi et al., 2009). Si bien, la mayoría de los usos terapéuticos del litio van de la mano con la estabilización de estado de ánimo (Ohgami et al., 2009), recientemente se ha sugerido su uso para el tratamiento de la EA (Yeh and Tsai, 2008; Budni et al., 2017), con resultados prometedores en ensayos clínicos (Hampel et al., 2009; Forlenza et al., 2011).

El litio tiene una amplia variedad de blancos a nivel terapéutico, se ha caracterizado que podría estar involucrado en la regulación de la actividad glutamatérgica (Jope, 1999). Asimismo, el litio puede regular receptores nucleares, alterando la expresión y biosíntesis de neurotransmisores o receptores (Lenox and Wang, 2003), se sabe también que promueve la liberación de serotonina en los núcleos del rafé (Scheuch et al., 2010). Asimismo, se ha caracterizado su función como regulador de proteínas cinasas modulando su actividad catalítica (Roux and Dosseto, 2017) a través de la ocupación del sitio de unión del magnesio (Roux and Dosseto, 2017). Así, el litio promueve acciones terapéuticas a través de la modificación de sistemas de segundos mensajeros vía la inhibición enzimática (Brown and Tracy, 2013). Se han descrito dos cascadas de señalización moduladas por la acción del litio (Brown and Tracy, 2013). Por un lado, el litio es capaz de regular la producción del fosfatidilinositol (Phiel and Klein, 2001) a través de la depleción del

mioinositol libre (Phiel and Klein, 2001), lo que lleva a la reducción de la resíntesis del fosfatidilinositol bifosfato, lo que a su vez previene la regeneración del inositol-1,4,5, trifosfato y altera las cascadas de señalización dependiente de este mediador (Phiel and Klein, 2001).

Por otro lado, gran parte de los efectos del litio en el SNC se deben a la inhibición de la GSK3 β (Freland and Beaulieu, 2012). El litio es capaz de inhibir a la GSK3 β de manera directa e indirecta (Freland and Beaulieu, 2012). Directamente, el litio promueve una disrupción de la actividad catalítica de la GSK3 β mediante la competencia por el sitio de unión del magnesio (O'Brien and Klein, 2009). Indirectamente, el litio inhibe a la GSK3 β mediante el aumento de la fosforilación en el residuo amino terminal (Pasquali et al., 2010), ya sea mediante la inhibición de algunas fosfatasas de proteínas (Zhang et al., 2003) o debido a la activación de cinasas proteínas que inhiben la actividad de la GSK3 β como la Akt o la PKC (Sakamoto et al., 2004; De Montigny et al., 2013). Las evidencias detrás de los efectos inhibitorios del litio sobre la GSK3 β , particularmente en modelos relacionados con los efectos de la P β A se discuten a continuación:

El tratamiento con litio previene la fosforilación de la proteína Tau provocada por la activación de la GSK3 β (Pérez et al., 2003). Otra evidencia indica que el pre-tratamiento con litio previene la muerte celular y la hiperfosforilación de Tau derivadas de la activación de la cascada de señalización P β A-GSK3 β en cultivos corticales primarios (Zhang et al., 2011b). Adicionalmente, el tratamiento con litio previene la fosforilación de Tau en células CHO transfectadas para expresar GSK3 β y tau (Forlenza et al., 2000). Por otro lado, el tratamiento con litio (0.02 mM, 0.2 mM y 2mM) reduce la expresión del mRNA de la GSK3 β en cultivos de neuronas hipocampales y su aplicación intraperitoneal o en ratas durante 4 semanas reduce la expresión del mRNA de GSK3 β en el hipocampo de forma dependiente de la dosis (Mendes et al., 2009). El pretratamiento con litio en cultivos primarios de neuronas hipocampales previene la activación de la GSK3 β producida por la aplicación de la P β A (Nemoto et al., 2014). En otros experimentos, la inyección intraperitoneal de litio durante 3 meses a ratones P β APP/PS1 de 10 meses previene las alteraciones en el aprendizaje y la memoria, evaluados en el laberinto acuático de Morris. Además, reduce las placas seniles, reduce la cantidad de la P β A soluble, inhibe a la GSK3 β y reduce la fosforilación de la proteína Tau (Zhang et al., 2011a). Interesantemente, la inyección de litio durante 4 semanas en ratones triple transgénicos (3xTgAD) de 15 meses, si bien disminuye la fosforilación de la proteína Tau e inhibe a la GSK3 β , no disminuye las placas ni la P β A

soluble, ni tampoco rescata el deterioro cognitivo, lo que indica que la inhibición de la GSK3 β con litio, como una estrategia para prevenir los efectos de la P β A, no es muy prometedora en etapas tardías de EA (Caccamo et al., 2007). Finalmente, la inyección de litio durante 30 días en un modelo transgénico asociado a alteraciones de la proteína Tau aumenta la fosforilación de la GSK3 β en el residuo de serinas inhibidor de su actividad, posiblemente debido a la activación de la AKT (Noble et al., 2005).

Además de los efectos del litio sobre la GSK3 β descritos en el párrafo anterior, existen diversas evidencias que apuntan a que el tratamiento farmacológico con litio previene los efectos de la P β A en diferentes modelos experimentales. Por ejemplo, el tratamiento agudo con litio a animales PDAPP, que sobre-expresan a la APP subtipo Indiana, disminuye la cantidad de la P β A en el hipocampo en un 28%. Dicha disminución se mantiene constante si el tratamiento continua 12 horas y aumenta a un 45% si la dosis incrementa, lo que indica que los efectos del litio son dependientes de la dosis y de larga duración (Su et al., 2004). Asimismo, el tratamiento crónico con litio disminuye los niveles de la P β A así como las placas (Su et al., 2004). Además, el tratamiento con 3-6 mM de litio en cultivos de células HEK293 que sobreexpresan la APP con la mutación tipo sueca reduce la cantidad de la P β A de manera dependiente de la dosis (Su et al., 2004). Las evidencias mostradas previamente indican que el litio ejerce un efecto inhibitorio sobre la GSK3 β que previene a su vez diversas alteraciones producidas por la P β A convirtiéndolo en una herramienta farmacológica importante para prevenir los efectos producidos por la activación de la cascada de señalización P β A-GSK3 β .

A pesar de todos los efectos producidos por el litio en el SNC, se ha caracterizado que tiene diversos efectos secundarios dependientes de la dosis (Albert et al., 2013) y del tiempo de consumo (Tredget et al., 2010). Entre los efectos secundarios provocados por el tratamiento con litio a dosis altas y/o prolongadas se incluye el temblor en las manos (Bohlega and Al-Foghom, 2013), el nistagmo (Lee and Lessell, 2003), el dolor de cabeza (Oruch et al., 2014), las náuseas (Oruch et al., 2014), el hipertiroidismo (Özerdem et al., 2014), el aumento de peso (Grandjean and Aubry, 2009), la hipercolesterolemia (Choong et al., 2012), la poliuria (Gahr et al., 2013). En extremo, estos efectos secundarios del litio incluyen la nefropatía (Gahr et al., 2013) y la falla renal (Bendz et al., 2010; Tredget et al., 2010). Muchos de estos efectos secundarios se van agudizando con la edad (Lehmann and Lee, 2012; Tondo et al., 2017), por lo que se recomienda utilizar la menor dosis que genere un efecto terapéutico para prevenir al máximo los efectos secundarios (Oruch et al., 2014).

El Ejercicio, la P β A y la GSK3 β

El ejercicio es una herramienta terapéutica preventiva que ha sido explorada ampliamente en diversas patologías crónicas (Mora and Valencia, 2018). El ejercicio mejora la calidad de vida de los individuos, particularmente la de los adultos mayores (Mora and Valencia, 2018). El ejercicio cotidiano reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares (Hussain et al., 2016), de falla cardíaca y de ataques cardíacos (Yusuf et al., 2004; Davies et al., 2010), previene la hipertensión arterial (Foley et al., 2016) y disminuye el colesterol (Myers, 2003). Adicionalmente a los efectos en el sistema circulatorio, el ejercicio es capaz de reducir el riesgo de padecer EA (Hamer and Chida, 2009; Erickson et al., 2011; Sattler et al., 2011; Norton et al., 2014) y constituye el principal factor asociado a la prevención del desarrollo de la patología (Norton et al., 2014).

Gran parte de las evidencias experimentales indican el efecto benéfico del ejercicio sobre la patología tipo EA provienen de modelos transgénicos de la enfermedad (Karsten and Geschwind, 2005). Por ejemplo, el ejercicio es capaz de disminuir la acumulación de placas de la P β A en modelos transgénicos de la EA (Adlard et al., 2005) así como disminuir los niveles de la P β A soluble (Um et al., 2008; Radak et al., 2010). Asimismo, el ejercicio previene el deterioro en el aprendizaje y la memoria dependiente del hipocampo en diferentes modelos transgénicos de la enfermedad (Nichol et al., 2009; Liu et al., 2011; Cetinkaya et al., 2013; Intlekofer and Cotman, 2013; Yu et al., 2013; Zhao et al., 2015). En ejercicio también previene las alteraciones en procesos de plasticidad sináptica como la LTP (García-Mesa et al., 2011; Liu et al., 2011, 2013) o en la plasticidad de corto plazo medida a través de la estimulación de pulsos pareados (García-Mesa et al., 2011). Adicionalmente, el ejercicio aumenta la proliferación celular en general, y neuronal en particular (Tapia-Rojas et al., 2016), además de que aumenta la sobrevivencia de las células nuevas (Marlatt et al., 2013), promoviendo un aumento en la neurogénesis en modelos transgénicos de la EA (Wolf et al., 2006; Radak et al., 2010). A su vez, el ejercicio previene la disminución en la sinaptogénesis (Zhao et al., 2015) y la arborización dendrítica (Lin et al., 2015) características de los modelos transgénicos de la EA. Además de los efectos preventivos descritos previamente, el ejercicio es capaz de activar diversas cascadas de señalización (Cotman et al., 2007) que son capaces de inhibir a la GSK3 β (Chen and Russo-Neustadt, 2005; Bayod et al., 2013). En el músculo el ejercicio de alta

intensidad es capaz de inhibir a la GSK3 β a través de un aumento en la fosforilación en serinas (Sakamoto et al., 2004; Mccutcheon et al., 2006). La inhibición de la GSK3 β producida por el ejercicio en el musculo inicia con tan sólo una semana de ejercicio voluntario (Manabe et al., 2013) y permanece mientras el ejercicio siga de manera diaria durante al menos 7 semanas (Manabe et al., 2013). Esta inhibición de la GSK3 β producida por el ejercicio se debe principalmente a la activación de los receptores a insulina (Sakamoto et al., 2004), lo que promueve un aumento en la actividad de la AKT (Sakamoto et al., 2004; Mccutcheon et al., 2006). Alternativamente, el ejercicio promueve la inhibición de la GSK3 β de manera independiente al receptor para insulina (Markuns et al., 1999). Por ejemplo, a través del receptor *Dishevelled* (Aschenbach et al., 2006).

De manera similar a lo reportado en el musculo, el ejercicio es capaz de inhibir a la GSK3 β a través de la activación de la AKT en el hipocampo (Chen and Russo-Neustadt, 2005, 2007; Hu et al., 2009). La inhibición de la GSK3 β producida por el ejercicio en el hipocampo se debe principalmente a la activación de los receptores a insulina o bien del receptor al factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) (Carro et al., 2000; Trejo et al., 2001; Gomes et al., 2009; Llorens-Martín et al., 2010; Muller et al., 2011). Adicionalmente a los receptores a insulina o al IGF-1, la inhibición de la GSK3 β producida por el ejercicio en el cerebro se debe a la activación de otros receptores asociados a factores tróficos que son capaces de inhibir a la GSK3 β vía AKT, incluyendo el factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF) (Patapoutian and Reichardt, 2001; Chen and Russo-Neustadt, 2005; Numakawa et al., 2010; Jr et al., 2011; Um et al., 2011; Cassilhas et al., 2012; Fang et al., 2013). De hecho, el ejercicio voluntario aumenta la cantidad de BDNF, lo que promueve la activación de los receptores tipo tirosina cinasa (Trk) (Chen and Russo-Neustadt, 2005; Fang et al., 2013; Kim et al., 2015). La activación de los receptores Trk está estrechamente relacionada con la activación de la AKT (Chen and Russo-Neustadt, 2005; Bruel-Jungerman et al., 2009), lo que inhibe a la GSK3 β (Chen and Russo-Neustadt, 2005; Bruel-Jungerman et al., 2009; Isla et al., 2016). Además de las vías de la insulina y el BDNF, recientemente se ha identificado que el ejercicio es capaz de activar la vía canónica de Wnt, lo que resulta también en la inhibición de la GSK3 β (Bayod et al., 2013). Todas estas evidencias indican que el ejercicio representa una excelente estrategia para inhibir a la GSK3 β mediante diferentes cascadas de señalización.

Si bien el ejercicio promueve una gran cantidad de efectos benéficos en el organismo, particularmente en el cerebro y el hipocampo, conforme avanza la edad de los

individuos la probabilidad de realizar actividad física disminuye (Schutzer and Graves, 2004); dicha disminución ha sido asociada a la disminución en la fuerza (Larsson et al., 1979), la masa muscular (Brady and Straight, 2014) y el decremento en la densidad ósea (Burr, 1997), lo que repercute en un aumento en la fragilidad (Langlois et al., 2013). Además, el dolor asociado a lesiones (Cohen-Mansfield et al., 2003), el cambio en la composición corporal (Brady and Straight, 2014), el aumento en la grasa (Goodpaster et al., 2006), sobre todo de tipo intramuscular (Buford et al., 2012), y el aumento en el riesgo de caídas provocado por un pobre balance y un tiempo de reacción menor (Hall and Hendrie, 2003; Davis et al., 2010) contribuyen a la disminución de la actividad física con la edad.

Antecedentes Directos

Resultados de nuestro laboratorio han demostrado que la aplicación aguda de la P β A disminuye la actividad eléctrica espontánea del hipocampo tanto *in vitro* como *in vivo*. Además, este efecto correlaciona con la amnesia producida por la P β A en roedores (Selkoe, 2008; Balleza-Tapia and Peña, 2009; Villette et al., 2010; Peña-Ortega and Bernal-Pedraza, 2012). También hemos demostrado que la inhibición de la actividad eléctrica hipocampal producida por la P β A involucra la activación de una vía transduccional en la que participa la cinasa de serinas/treoninas GSK3 β (Peña-Ortega et al., 2012). Esta vía de señalización se induce porque la P β A es capaz de unirse a diversos tipos de receptores de membrana entre ellos a las integrinas (Sabo et al., 1995), lo que desencadena la fosforilación y subsecuente activación de la cinasa FAK (Zhang et al., 1996). La activación de FAK está estrechamente relacionada con la activación de la cinasa Fyn (Messina et al., 2003), la cual es capaz de activar a la GSK3 β vía la fosforilación de tirosinas (Lesort et al., 1999). Sumada a esta cascada de señalización inducida por la P β A, existen diversas pruebas de la participación de la P β A en la activación de otras cascadas que terminan activando a la GSK3 β (Takashima et al., 1996).

Los hallazgos descritos en el párrafo anterior son de relevancia clínica, por varias razones. Por una parte, porque se han detectados diversas alteraciones en la expresión y en la actividad de la GSK3 β en el cerebro de los pacientes con EA (Bhat et al., 2004; Hooper et al., 2008; Hernández et al., 2009). Por otra parte, porque los inhibidores de la GSK3 β ,

entre los que se encuentra el litio, se utilizan en la terapéutica para tratar sujetos que padecen el trastorno bipolar (Schou and Juel-Nielsen, 1954; Rowe et al., 2007). Sin bien se ha demostrado que el litio es un potente inhibidor de muchos de los efectos deletéreos producidos por la P β A (Alvarez et al., 1999; Zhang et al., 2011a; Peña-Ortega et al., 2012) a través de la inhibición de la GSK3 (Ryves and Harwood, 2001; Freland and Beaulieu, 2012) e incluso ya se encuentra en pruebas clínicas para el tratamiento de la EA (Hampel and Ewers, 2009; Forlenza et al., 2011); este fármaco presenta múltiples efectos secundarios que podrían limitar su uso terapéutico en contra de la EA, o que ya limitan su uso en algunos pacientes con trastorno bipolar (Timmer and Sands, 1999; Tredget et al., 2010; Wells et al., 2012). Debido a lo anterior, en la actualidad se exploran otras estrategias para inhibir a la GSK3 β que no produzcan tantos efectos adversos (Bhat et al., 2004; Hooper et al., 2008). Una de estas estrategias es el ejercicio físico. El ejercicio es capaz de producir efectos terapéuticos contra muchas enfermedades (Cotman et al., 2007; Langlois et al., 2013), incluidas algunas del sistema nervioso (Cotman et al., 2007; Radak et al., 2010; Voss et al., 2011).

Se ha demostrado que el ejercicio es capaz de prevenir diversas alteraciones relacionadas con la EA (Lange-Asschenfeldt and Kojda, 2008; Cyarto et al., 2010; Liang et al., 2010) y, en particular, es capaz de reducir algunas alteraciones producidas por la P β A (Adlard et al., 2005; Nichol et al., 2008; Liu et al., 2011). Los efectos benéficos del ejercicio sobre el funcionamiento del sistema nervioso involucran una gran cantidad de mecanismos como la secreción de factores tróficos, el aumento en la irrigación central, el aumento en la actividad oscilatoria hipocampal, etc. (Cotman et al., 2007; Li et al., 2008; Jr et al., 2011). Interesantemente, de manera relevante para este proyecto, se ha demostrado que el ejercicio es capaz de disminuir la actividad de la GSK3 β sobretodo en la musculatura (Lajoie et al., 2004; Sakamoto et al., 2004). Sin embargo, estudios recientes indican que el ejercicio también disminuye la actividad de la GSK3 β en el sistema nervioso central (Chen and Russo-Neustadt, 2005; Um et al., 2011).

Proyecciones indican que para el año 2030 existirán alrededor de 65.7 millones de personas con demencia. Esta cifra se duplicará en el 2050 hasta alcanzar los 115.4 millones de paciente (Alzheimer's Disease International, 2009). Desafortunadamente, las opciones terapéuticas para tratar esta enfermedad son muy limitadas. Debido a esto, se desarrollan esfuerzos para encontrar tratamientos eficaces, económicos y de fácil acceso para el tratamiento de la misma. De hecho, se ha propuesto que dicho tratamiento debe consistir

de estrategias farmacológicas (p.e. el litio) y no farmacológicas (p.e. el ejercicio) (Ströhle et al., 2015; Cummings et al., 2016, 2017). Debido a que los adultos mayores son más susceptibles a padecer de los efectos adversos ocasionados por la mayoría de los fármacos. En este proyecto evaluamos si el tratamiento con el litio, que es un fármaco utilizado comúnmente en el tratamiento del trastorno bipolar (Schou and Juel-Nielsen, 1954), y/o el ejercicio físico podrían prevenir las alteraciones producidas por la P β A y, potencialmente, revertir algunos de los síntomas tempranos de la EA. El uso de modelos animales nos permitirá explorar diferentes dosis del fármaco en combinación con diferentes regímenes de ejercicio con la posibilidad de detectar combinaciones en las que dichos tratamientos se potencien. Por ello, en este proyecto estudiamos si la combinación del litio con el ejercicio físico potencia sus posibles efectos protectores contra la amnesia y la alteración de la actividad hipocampal producidas por la P β A en ratas inyectadas intracerebroventricularmente (Peña et al., 2010; Peña-Ortega and Bernal-Pedraza, 2012).

Hipótesis

Si el tratamiento con litio a corto plazo y el ejercicio moderado inhiben a la GSK3 β , entonces la combinación de ambos tendrá un efecto sinérgico y prevendrá las alteraciones en la memoria y la actividad hipocampal producidas por la P β A.

Objetivo general

Caracterizar los efectos del tratamiento con litio en combinación con ejercicio moderado como estrategia terapéutica ante los efectos producidos por la P β A a través de la GSK3 β .

Objetivos particulares

- Caracterizar el efecto del litio como tratamiento preventivo ante los efectos de la P β A sobre la memoria, la actividad oscilatoria hipocampal y la activación de la GSK3 β .
- Encontrar una dosificación subterapéutica de litio que por sí sola no prevenga las alteraciones producidas por la P β A.

- Caracterizar el efecto del ejercicio como tratamiento preventivo ante los efectos de la P β A sobre la memoria, la actividad oscilatoria hipocampal y la activación de la GSK3 β .
- Encontrar un régimen subterapéutico de ejercicio que por sí solo no prevenga las alteraciones producidas por la P β A.
- Probar si la combinación de un régimen subterapéutico de ejercicio con una dosis subterapéutica de litio previene las alteraciones producidas por la P β A.

Materiales y Métodos

Animales: para los registros *in vivo* se utilizaron ratas de la cepa Wistar macho de entre 300 y 330 g que fueron trasladadas del bioterio del INB a un bioterio separado para aclimatación 1 semana antes de la intervención quirúrgica. Para los registros *in vitro* se utilizaron ratones machos de la cepa CD1. Todas las intervenciones en animales cumplieron con las normas aprobadas por el Comité de Bioética del INB y, además, cumplen con la Norma Oficial Mexicana de la Secretaría de Agricultura (SAGARPA NOM-062-ZOO-1999).

Tratamiento con litio: en el caso de los ratones CD1, los animales tuvieron acceso a agua normal en el grupo control o fueron tratados de manera oral con agua con litio a concentración 5 mM durante 3 semanas. En el caso de las ratas Wistar, los animales tuvieron acceso a agua normal en el grupo control o fueron tratados de manera oral con agua con litio (3 mM) durante 3 (corto plazo) ó 6 (largo plazo) semanas.

Tratamiento con ejercicio: los animales que fueron ejercitados se mantuvieron en cajas con acceso a una rueda de ejercicio (Lafayette Instruments) en dos paradigmas distintos. Por un lado, los animales sometidos de manera completamente libre a la rueda de ejercicio (EX) tuvieron acceso las 24 horas del día durante 3 semanas. Por otro lado, los animales que tuvieron ejercicio moderado (EX Mod) se les permitió estar en la caja con rueda de ejercicio por una hora al día, 5 días a la semana durante 3 semanas; el resto del tiempo, la rueda de ejercicio no estuvo accesible a los animales. En ambos casos, los animales tuvieron acceso a agua y comida *ad libitum*.

Combinación de los tratamientos: para la combinación de los tratamientos de ejercicio y litio, los animales tuvieron acceso a la rueda de ejercicio durante 1 hora al día, 5 días a la semana durante 3 semanas y el agua de beber contenía litio 3mM.

Inyección intracerebroventricular: el día de la operación, los animales fueron anestesiados con una combinación de Xilacina (10 mg/kg) – Ketamina (100 mg/kg). Posterior a la anestesia, los animales fueron montados en el aparato estereotáxico y se procedió a realizar una inyección intracerebroventricular de Medio F12 (Vehículo) o P β A (100 pmoles/ μ l). Para las ratas, se utilizaron las siguientes coordenadas estereotáxicas de acuerdo a Bregma: AP= -0.7, ML=+1.5, DV=-5.0. Cada rata experimental fue inyectada con la P β A a una velocidad de 1 μ L X min. para un total de 10 μ L. Las ratas control fueron administradas con Medio F12 exactamente en las mismas condiciones. En el caso de los ratones CD1, las coordenadas estereotáxicas con respecto a Bregma fueron: AP=-0.5, ML= \pm 0.5, DV=-2.1. Cada ratón experimental fue inyectado con la P β A a una velocidad de 1 μ L X min. para un total de 4 μ L. Los ratones control fueron administrados con Medio F12 exactamente en las mismas condiciones. Posteriormente, los animales fueron puestos en recuperación durante 2 días antes de cualquier intervención.

Prueba de reconocimiento de objetos con componente visoespacial: para evaluar la memoria visoespacial tanto en ratas como en ratones, se utilizó la prueba de reconocimiento de objetos con componente visoespacial (Barker and Warburton, 2011). Durante el primer día de la prueba, se realizó la habituación de los animales a un campo abierto rectangular durante 5 minutos. Durante el segundo día de la prueba se llevó a cabo la fase de entrenamiento en la cual se colocaron dos objetos idénticos en dos de las esquinas del campo abierto, permitiendo que los animales los exploraran libremente. En el tercer día de la prueba se llevó a cabo la fase de prueba de memoria en donde uno de los objetos previamente presentados fue recolocado (M), durante la prueba de memoria, en una esquina contraria a la original, permitiendo que los animales exploraran libremente los objetos. Para el análisis de esta prueba se procedió a cuantificar y sumar el tiempo total de exploración de ambos objetos. Posteriormente, se normalizó la exploración de cada objeto con respecto al tiempo total de exploración. Este procedimiento se realizó tanto el día del entrenamiento como el día de la prueba.

Evitación Inhibitoria: también se utilizó también la prueba de evitación inhibitoria para medir la memoria (Sánchez-Resendis et al., 2012). El entrenamiento de evitación inhibitoria y la prueba de retención se realizaron en una caja constituida por dos compartimientos, uno

de seguridad y uno de castigo de las mismas dimensiones (30 x 30 x 30 cm), separados por una puerta tipo guillotina. El piso del compartimiento de seguridad está hecho con barras de acero inoxidable de 6 mm de diámetro separadas con 1.5 cm entre ellas. Las paredes del compartimiento de castigo están compuestas de dos placas de acero inoxidable las cuales se encuentran separadas en la mitad del piso por una ranura de 1 cm, dando una forma de V, lo cual permitió que los sujetos hicieran contacto con las dos placas todo el tiempo y pudieran recibir el choque eléctrico. El compartimiento de castigo podía ser electrificado utilizando un generador de pulsos cuadrados (Grass-Instruments Co., modelo S48) conectado en serie con una unidad de corriente constante (Grass-Instruments Co., modelo CCU-1A). La cámara de condicionamiento está ubicada en un cuarto sonoamortiguado (2.44 X 1.95 X 2.50 m) y con baja iluminación provista de un enmascarador de ruido (BRS/LVE, modelo AU-902). En la sesión de entrenamiento, cada sujeto se colocó de inicio en el compartimiento de seguridad. Diez segundos después, la puerta de separación entre compartimentos se abrió y la latencia del animal para pasar al compartimiento de castigo fue medida (latencia de adquisición). Una vez que el sujeto ingresó, la puerta se cerró y se aplicó un choque eléctrico (0.7 mA por 5 s). Posteriormente, se abrió la puerta de separación para permitir que el sujeto escapara al compartimiento de seguridad. La latencia para pasar al compartimiento de seguridad fue medida (latencia de escape). Una vez en el compartimiento de seguridad, se dejó al sujeto 30 s y se le regresó a su caja habitación. En el caso de que el sujeto no cruzara al compartimiento de castigo, se tomó como corte arbitrario 100 s y se dio por terminada la sesión. La sesión de prueba se realizó 24 h después del entrenamiento, se evaluó la retención de la experiencia aversiva. La sesión se realizó como ya fue descrito (sesión de entrenamiento) con la excepción de que no se aplicó el choque eléctrico. Se midió el tiempo que el sujeto tardó en pasar del compartimiento de seguridad al compartimiento de castigo (latencia de retención). En el caso de que la rata no cruzara al compartimiento de castigo, se tomó como corte arbitrario 300 s y se dio por terminada la sesión. Reiterando, el día del entrenamiento de la prueba se cuantificó la latencia de adquisición y de escape como indicadores de aprendizaje, sensopercepción y desempeño motor. El día de la prueba de memoria se cuantificó la latencia de retención como indicador de la memoria (Whitlock et al., 2006). Para el análisis de la prueba se restó la latencia de adquisición a la latencia de retención (Martín-García and Pallarés, 2008).

Prueba de suspensión de la cola: para esta prueba los animales fueron sostenidos de la parte distal de la cola a 30 cm del piso de su caja habitación. Posteriormente, se midió el

tiempo transcurrido para que los animales dejaran de presentar cualquier movimiento, con excepción de la respiración durante 15s (Zhang et al., 2008).

Registros in vitro: con el objetivo de caracterizar los efectos de la P β A sobre la actividad espontánea hipocámpal en rebanadas, se realizaron registros *in vitro*. Para ello, se obtuvieron rebanadas de hipocampo de ratones CD1. Previo al inicio del protocolo de operación de los animales, se gasearon con carbógeno (95% O₂ y 5% CO₂) 15 ml de líquido cefalorraquídeo artificial modificado (LCRAM) que contiene (en mM): 250 glicerol, 3 KCl, 36 NaHCO₃, 1 KH₂PO₄, 10 glucosa, 0.7 CaCl₂ y 2 MgSO₄.). Posterior a esto, se procedió a inyectar al ratón con Pentobarbital Sódico (40mg/kg) vía intraperitoneal y el animal se perfundió transcárdicamente con la solución de LCRAM. A continuación, se extrajo el cerebro y se colocó en una solución fría de LCRA que contiene (en mM): 119 NaCl, 3 KCl, 1.5 CaCl₂, 1 MgCl₂, 25 NaHCO₃ y 30 D-glucosa con un pH de 7.4, burbujeada con carbógeno. Posteriormente, se realizó un corte medial de todo el cerebro para obtener un solo hemisferio. Éste se pegó en una base de agar cortado a 30° con el fin de obtener rebanadas de hipocampo con una orientación horizontal de 400 μ m de espesor. Esto se realizó con la ayuda de un Vibratomo. Las rebanadas se dejaron reposar en LCRAM a 20° C durante al menos 60 minutos. Posteriormente, las rebanadas fueron transferidas, de forma individual, a una cámara de perfusión sumergida en LCRAM oxigenado de manera constante a una temperatura de 30 \pm 2°C. Los registros de campo se obtuvieron con electrodos de borosilicato con una resistencia de entre 0.5 a 1 M Ω llenados con LCRAM. Los electrodos fueron colocados sobre la rebanada a la altura de la capa piramidal de la región CA1 del hipocampo con ayuda de un microscopio estereoscópico y un micromanipulador. La señal electrofisiológica obtenida del registro fue amplificada, filtrada (1.5-150 Hz), digitalizada a 1 KHz y almacenada en una computadora personal. El protocolo de registro consistió inicialmente en mantener la actividad control durante 30 minutos. Posteriormente, se agregó la P β A a una concentración de 10 nM. Fuera de línea, se realizó el análisis mediante la transformada rápida de Fourier, con una ventana de Hamming, de segmentos de 40 segundos del trazo para obtener el espectro de potencia con una resolución de 0.6 Hz antes y después de la aplicación de la P β A.

Registros in vivo: estos experimentos se llevaron a cabo con el fin de evaluar la inhibición producida por la P β A sobre la actividad oscilatoria hipocámpal *in vivo*. Para ello los animales fueron anestesiados con urethano (1.5 g/Kg; i.p.). Posteriormente, los animales fueron montados en un aparato estereotáxico para la implantación de un electrodo de borosilicato.

Las coordenadas del implante fueron (con respecto a Bregma): AP= -3.7 mm, ML= +2.0 mm. La coordenada DV se obtuvo mediante la observación del registro, este punto se determinó en el momento en donde el trazo pasaba de oscilar de manera aleatoria a producir ondas theta ante la estimulación sensorial (-3.3 a -3.7mm). Mediante estimulación sensorial se indujo la aparición de ritmo theta. Dicha estimulación sensorial consistió en un apretón de cola producido por una pinza de plástico colocada a 2 cm de la base de la cola. Se aplicó un apretón de cola con una duración de 60 segundos cada 10 minutos durante 30 min. Los registros de la actividad hipocampal fueron amplificados y filtrados (pasa altas, 1.5 Hz; pasa bajas, 1.5 KHz), digitalizados a 5 KHz y almacenados en un equipo de cómputo para su posterior análisis. Se realizó el análisis mediante la transformada rápida de Fourier, con una ventana de Hamming, de segmentos de 30 segundos del trazo para obtener el espectro de potencia con una resolución de 0.3 Hz. Se tomaron para el análisis de la actividad hipocampal 30 segundos previos a la estimulación sensorial (ES) y 30 segundos a partir del segundo 15 después del inicio de la ES. Se calculó la potencia integrada de la actividad hipocampal.

Western blot: para el análisis por *Western blot* de la GSK3 β total y fosforilada, usamos rebanadas de hipocampo de las cuales fue extraído el contenido proteico (Peña-Ortega et al., 2012; Vázquez-Cuevas et al., 2014). Las rebanadas fueron colocadas en tubos y homogeneizadas en buffer de lisis frío, el cual contenía: 50 mM Trizma Base, 150 mM NaCl, 1 % Triton, 0.5 % SDS, 25 mM NaF, 1 mM Na₄P₂O₇, 10 mM Na₃VO₄, 20 mM β -glycerophosphate e inhibidores de proteasas. Las muestras fueron pre-limpiadas mediante centrifugación y almacenadas a -80°. Para la electrophoresis, se agregó a los homogeneados buffer Laemmli a concentración 2X. Posteriormente, los homogeneados fueron hervidos por 10 minutos y centrifugados durante 5 minutos a 10,000 r.p.m, 15 μ L de buffer con muestra fueron agregados en cada una de las líneas del gel de SDS-PAGE gel al 10%. Después de la electrophoresis, las proteínas fueron transferidas a una membrana de PVDF y fueron incubadas durante una hora con buffer de bloqueo el cual estaba compuesto de TBS-T (20 mM Trizma base, 137 mM NaCl, and 0.05% Tween, pH 7.6) y leche baja en grasa al 7.5%. Después, las membranas fueron incubadas con anticuerpo policlonal de conejo para la detección de la GSK3 β en su forma fosforilada, diluido en buffer de TBS-T a 4°C. Posteriormente, las membranas fueron lavadas dos veces con TBS-T y dos veces más con TBS normal (20 mM Trizma base and 137 mM NaCl, pH 7.6). Después, las membranas fueron incubadas con anticuerpo secundario acoplado a peroxidasa ácida de rábano disuelto en TBS-T por 2 horas. Se visualizaron las proteínas utilizando el reactivo

luminol para *Western blot*. Posterior a la primera visualización, las membranas fueron reanalizadas para GSK3 β total. Para ello se realizó el *stripping* de las membranas utilizando un buffer para tal propósito (0.070 mL 2 β mercaptoethanol, 2 mL 10% SDS, 1.26 mL 0.5 M Tris, pH 6.8 y 6.67 mL de agua desionizada). Posteriormente, se incubó con anticuerpo monoclonal de conejo para detectar GSK3 β por 30 min. a 50°C con agitación ocasional. Posteriormente, las membranas se lavaron con agua desionizada, dos veces con TBS y fueron procesadas como previamente se describió para el otro anticuerpo.

Inmunohistoquímica: para detectar a la microglía se utilizó el marcador Iba-1 (*ionized calcium binding adaptor molecule 1*), según lo descrito previamente por nuestro grupo de trabajo (Lorea-Hernández et al., 2016). Para ello, se obtuvieron rebanadas de hipocampo de 40 μ m de espesor, que fueron sumergidas 3 veces en PBS durante 10 minutos. Las rebanadas de hipocampo fueron tratadas con peróxido de hidrógeno al 3% durante 10 min con el objetivo de bloquear la actividad endógena de la peroxidasa. Posteriormente, las secciones se sumergieron en PBS y se incubaron en 1.0% de borohidrato de sodio durante 6 a 8 min. Posteriormente, el tejido fue incubado con solución de bloqueo (5% Suero bobino de albúmina/2% de Suero de cabra o conejo/1% Tritón X-100 en PBS), durante 1 hr, para disminuir las marcas no específicas. Las secciones que fueron incubadas con Iba-1 y lavadas con PBS. Posteriormente, se utilizó un anticuerpo secundario para detectar la presencia del primario. Las secciones sin anticuerpo fueron procesadas de manera paralela como controles negativos. Se analizó la marca de Iba-1 en la región CA1 del hipocampo. Las imágenes fueron obtenidas con un microscopio de fluorescencia marca Zeiss acoplado a una cámara digital. Las células que presentaron marcaje positivo fueron contadas en la región de interés (770 x 450 μ m) en 6 rebanadas por animal.

Análisis Estadístico: los datos conductuales están representados en cajas de Tukey. Para analizar las diferencias entre los grupos se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney. Para analizar los datos electrofisiológicos la potencia normalizada fue al control (porcentaje de cambio en el rango de 2-8Hz durante la ES con respecto al control de la actividad). Para analizar la diferencia entre el control y la ES se realizó la prueba de Wilcoxon y para determinar la diferencia entre grupos se realizó la prueba U de Mann-Whitney. En el caso del Western blot, la prueba de suspensión de la cola y la inmunohistoquímica se realizó un ANOVA de una vía con un post test de Bonferroni. Se tomó como diferencia estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

Resultados:

La P β A genera alteraciones de la memoria visoespacial

Con el objetivo de corroborar la similitud de los efectos de la P β A sobre la memoria en diferentes especies, se realizó la prueba de reconocimiento de objetos con componente visoespacial (Barker and Warburton, 2011). Tres semanas después de la inyección ICV de la P β A o del VEH tanto en ratas Wistar, como en ratones CD1, se realizó la fase de entrenamiento del reconocimiento de objetos con componente visoespacial (Fig. 3 A). En ambas especies, tanto los animales inyectados con la P β A, como los animales inyectados con VEH tuvieron un índice de exploración similar por el objeto que permanecería fijo, así como por el objeto que sería relocalizado 24 horas después (M), durante la prueba de memoria.

Al día siguiente, se llevó a cabo la fase de prueba. En ambas especies, los animales inyectados con VEH tuvieron un mayor índice de exploración del objeto M, en comparación con el objeto de que permaneció fijo (Fig. 3 B). Las ratas presentaron un porcentaje de exploración de $37.40 \pm 4.96\%$ para el objeto fijo y de $62.60 \pm 4.96\%$ para el objeto M. En el caso de los ratones CD1 presentaron un porcentaje de exploración de $33.46 \pm 3.14\%$ para el objeto el fijo y de $66.54 \pm 3.14\%$ para el objeto M. Por el contrario, los animales inyectados con la P β A tuvieron un índice de exploración similar para ambos objetos (Fig. 3 B). Las ratas inyectadas con la P β A presentaron un porcentaje de exploración de $51.27 \pm 5.53\%$ para el objeto fijo y de $48.73 \pm 5.53\%$ para el objeto M. Los ratones CD1 inyectados con la P β A presentaron un porcentaje de exploración de $51.13 \pm 2.82\%$ para el objeto fijo y de $48.87 \pm 2.82\%$ para el objeto M.

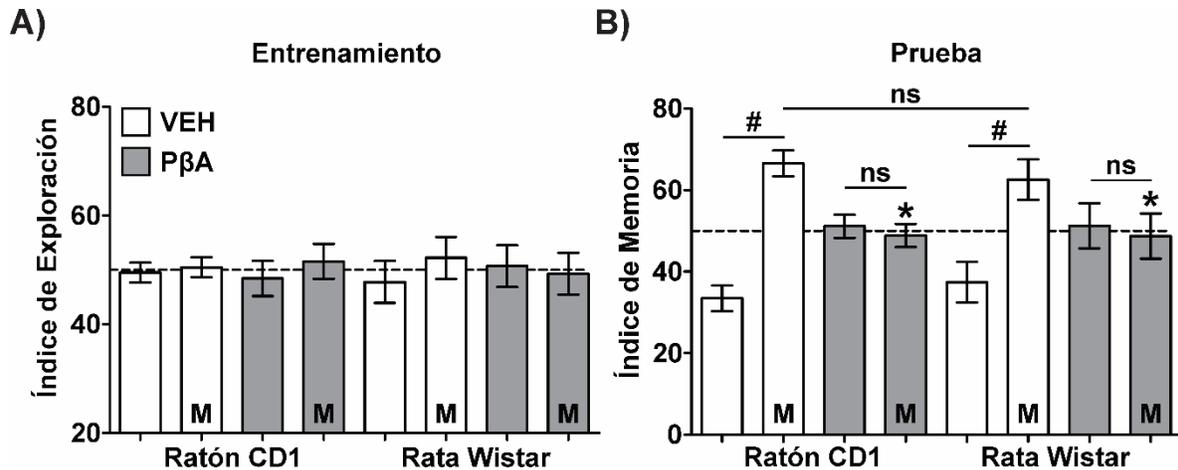


Figura 3. La inyección intracerebroventricular de la PβA produce alteraciones similares en la memoria visoespacial en ratas y ratones. A) Índice de exploración de los dos objetos presentados durante la fase de entrenamiento y B) índice de exploración de ambos objetos durante la fase de prueba del reconocimiento de objetos con componente visoespacial. Tanto las ratas como los ratones inyectados con la PβA tuvieron un menor índice de exploración del objeto que cambió de posición (M) el día de la prueba, en comparación con los animales inyectados con VEH. # diferencia estadísticamente significativa entre los dos objetos, * diferencia con respecto a los animales VEH, n=6, p<0.05, --- representa un índice de exploración del 50%.

La inyección de la PβA genera alteraciones en la actividad hipocampal in vivo que correlacionan con la activación de la GSK3β.

Evidencia previa de nuestro laboratorio y de otros grupos indica que la PβA genera alteraciones en la actividad eléctrica del circuito hipocampal (Peña-Ortega and Bernal-Pedraza, 2012; Villette et al., 2012; Goutagny et al., 2013). Para corroborar este hallazgo, se registró la actividad oscilatoria hipocampal (AOH) *in vivo* en condiciones basales y durante la estimulación sensorial (ES), que es capaz de generar oscilaciones theta (Hanada et al., 1999; McNaughton et al., 2006; Peña-Ortega and Bernal-Pedraza, 2012).

Durante la ES, la potencia de la actividad θ de los animales inyectados con VEH, registrados 3 semanas después, aumentó un $64.91 \pm 17.2\%$ en comparación con el control (Fig. 4 A-C). Por el contrario, los animales inyectados con la PβA, registrados 3 semanas después, mostraron una disminución del $44.77 \pm 11.96\%$ en la potencia de la actividad θ después de la ES en comparación con el control. La actividad θ de los animales inyectados con la PβA fue significativamente menor a la registrada en los animales inyectados con VEH (Fig. 4 A-C).

Además de los efectos producidos por la P β A sobre la actividad oscilatoria hipocampal, la inyección ICV de la P β A produce la activación de la GSK3 β , misma que se refleja como un decremento en sus niveles de fosforilación medidos por *Western blot* (Fig. 4 D). En comparación con los animales inyectados con VEH, los animales inyectados con la P β A tuvieron una disminución del $90.86 \pm 4.70\%$ en la cantidad de pGSK3/tGSK3 β , indicando que la cinasa se encontraba más activa (Haar et al., 2001).

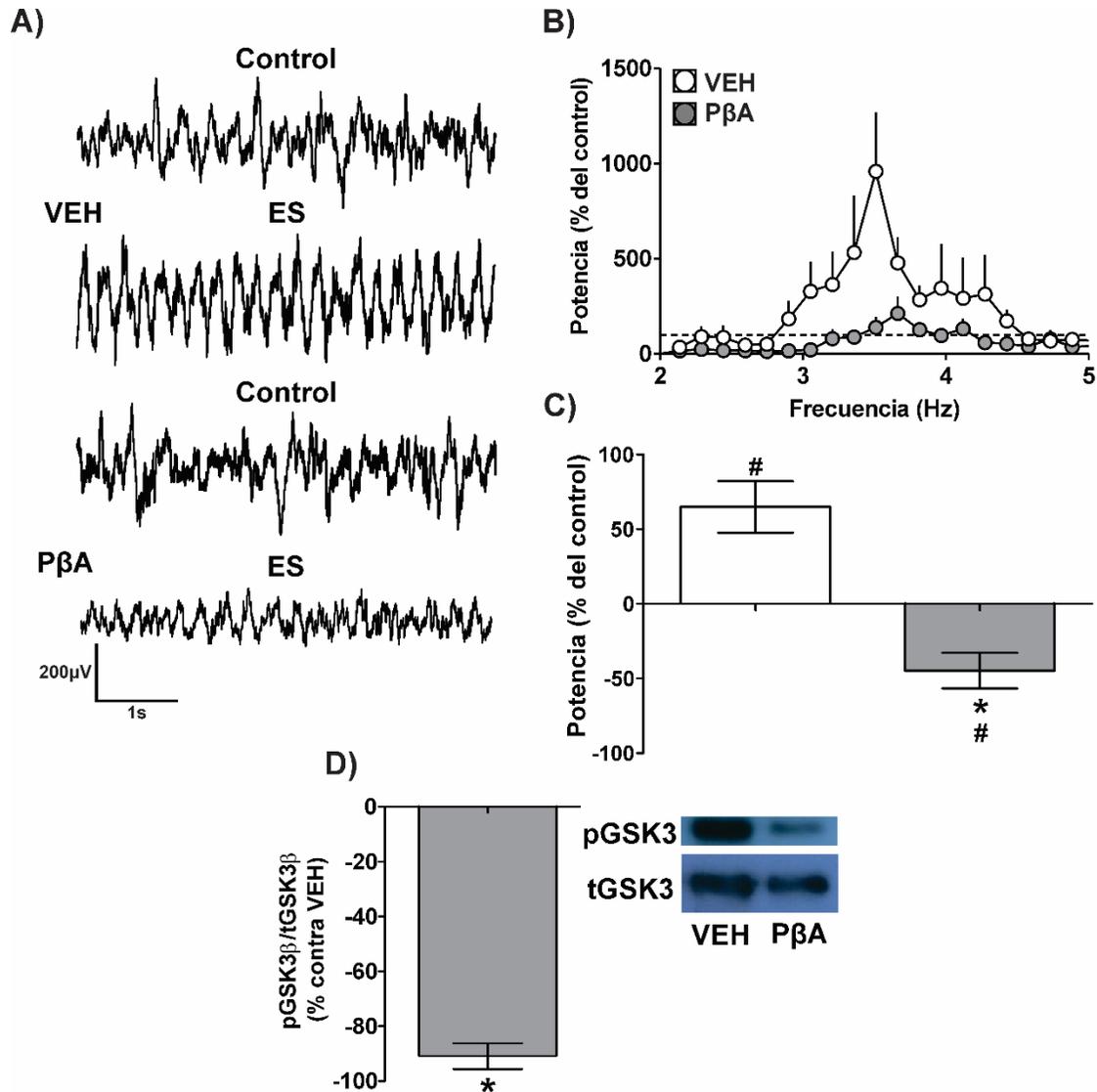


Figura 4. La PβA altera la actividad oscilatoria hipocampal y activa a la GSK3β. A) Trazos representativos, B) espectro de potencia durante la ES normalizado a la actividad basal, y C) potencia integrada normalizada posterior a la ES, de la actividad hipocampal in vivo. D) Cuantificación de la marca de la GSK3β en animales inyectados con la PβA evaluada por *Western blot* (fotografía) normalizado con respecto marca detectada en los animales VEH. Note que la PβA disminuye la capacidad del hipocampo de generar oscilaciones θ y activa a la GSK3β (disminuye su fosforilación). # diferencia con respecto al 0, * diferencia con respecto al grupo VEH, n=6, p<0.05. --- representa la actividad oscilatoria hipocampal basal.

La P β A disminuye la potencia de la actividad espontanea hipocampal *in vitro* y activa a la GSK3 β .

Además de los registros *in vivo*, se procedió a registrar la actividad espontanea hipocampal *in vitro* (AEH *in vitro*), en rebanadas, con la finalidad de corroborar lo publicado por nuestro grupo de trabajo acerca de los efectos de la P β A sobre dicha actividad (Balleza-Tapia et al., 2010). La aplicación de la P β A disminuye la potencia de la AEH *in vitro* (Fig. 5 A-C). En el caso de los ratones CD1, la potencia de la AEH registrada en rebanadas disminuye de $2.96 \pm 0.41 \mu\text{V}^2$ en condiciones control a $1.67 \pm 0.44 \mu\text{V}^2$ posterior a la aplicación de la P β A (Fig. 5 A-C). Asimismo, la disminución en la potencia de la AEH *in vitro* correlaciona con la activación de la GSK3 β (Fig. 5 D). En comparación con el control, la cantidad de pGSK3 β /tGSK3 β disminuye después de una hora de haberse aplicado la P β A. Para los animales CD1 la reducción de la marca pGSK3 β /tGSK3 β fue del $35.35 \pm 15.39\%$ (Fig. 5 D).

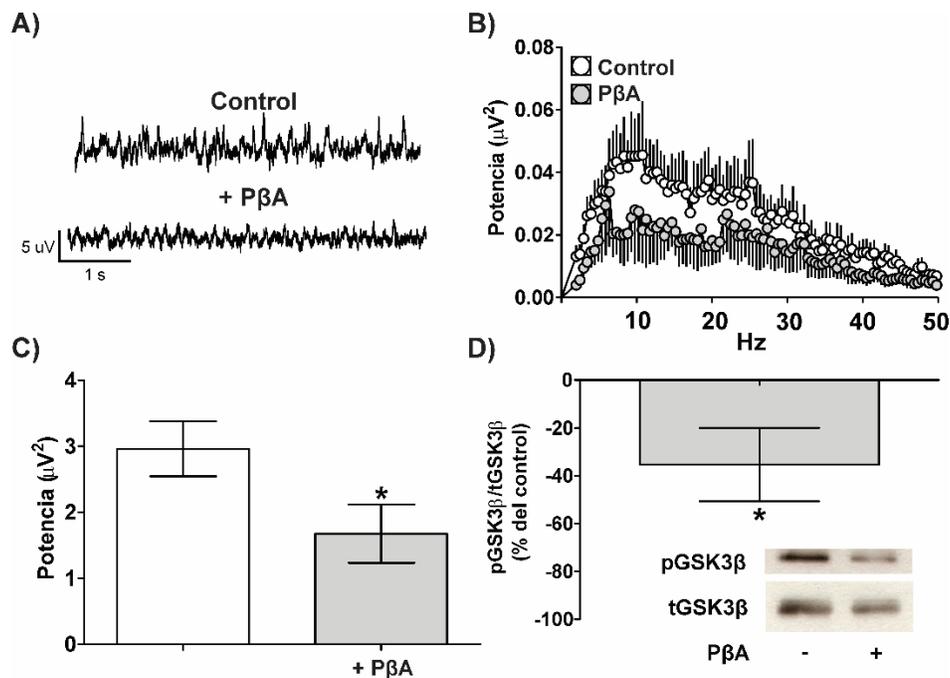


Figura 5. La P β A disminuye la potencia de la actividad espontanea hipocampal *in vitro* de manera correlacionada con la activación de la GSK3 β . (A) Trazos representativos, (B) espectro de potencia promedio y (C) cuantificación de la potencia integrada de la actividad espontanea hipocampal de rebanadas obtenidas de ratones de la cepa CD1. (D) Porcentaje de cambio del estado de fosforilación de la GSK3 β posterior a la aplicación de la P β A y *Western blot* representativo de los efectos de la P β A sobre la fosforilación de la GSK3 β en los ratones CD1. Note que la P β A disminuye la potencia de la actividad espontanea

hipocampal y activa a la GSK3 β . * diferencia con respecto al control, n=6 registros y n=3 *Western blot*, p<0.05.

La inhibición de la GSK3 β previene las alteraciones producidas por la P β A in vitro

Para corroborar que los efectos de la P β A sobre la actividad hipocampal *in vitro* depende de la activación de la GSK3 β (Peña-Ortega et al., 2012), se procedió a inhibir a la GSK3 β con su inhibidor específico SB216763 (Cohen and Goedert, 2004). Para ello, se registró la AEH de rebanadas de ratones CD1 en condiciones control y, posteriormente, se trató a las rebanadas con SB216763 antes de la aplicación de la P β A (Fig. 6). El SB216763 no cambió la potencia de la AEH, manteniéndose en $114.6 \pm 14.92\%$ del control (Fig. 6). Posteriormente, la aplicación de la P β A no cambió la potencia de la actividad eléctrica hipocampal, pues ésta permaneció sin cambios en $118.80 \pm 13.50\%$ del control. En paralelo, se procesaron rebanadas en las mismas condiciones para el análisis por *Western blot*. El estado de fosforilación de la GSK3 β permaneció sin cambios ante la presencia de SB216763 en $109.80 \pm 24.95\%$ del control. Posteriormente, la aplicación de la P β A no cambió el estado de fosforilación de la GSK3 β que permaneció en $105.70 \pm 20.90\%$ del control.

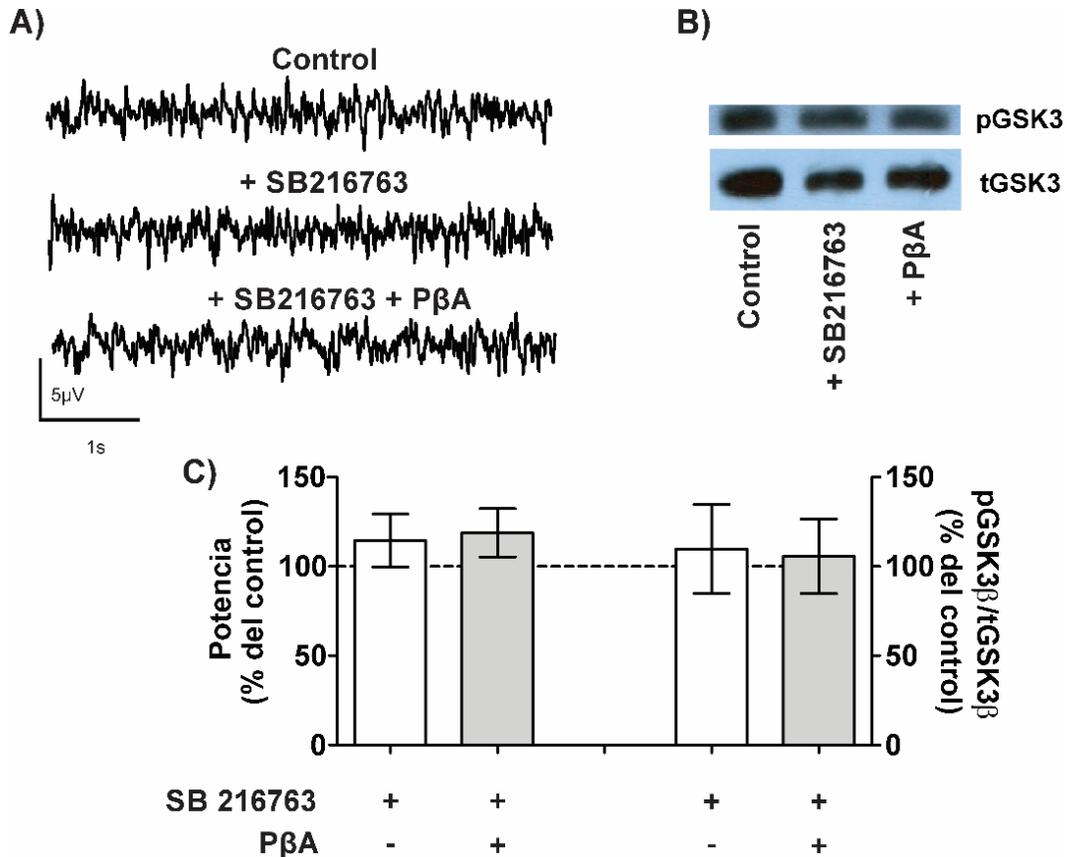


Figura 6. La inhibición de la GSK3 β previene los efectos producidos por la P β A en la actividad espontánea hipocámpal *in vitro*. A) Trazos representativos de la actividad eléctrica espontánea del hipocampo, B) Western blot (WB) representativo y C) cuantificación normalizada de la actividad eléctrica espontánea del hipocampo y del estado de fosforilación de la GSK3 β . Note que la inhibición de la GSK3 β previene la disminución en la potencia de la actividad espontánea hipocámpal y la disminución en la fosforilación de la GSK3 β provocada por la aplicación de la P β A. n=4 para WB, n=6 para los registros, --- indica los niveles control (100 %) para ambos casos.

El tratamiento con litio a dosis terapéutica a corto plazo previene las alteraciones producidas por la P β A sobre la actividad espontánea hipocámpal *in vitro*.

Evidencia de nuestro laboratorio indica que el litio agudamente previene las alteraciones producidas por la P β A *in vitro* a través de la inhibición de la GSK3 β (Peña-Ortega et al., 2012). Para caracterizar si el efecto preventivo del litio sobre los efectos producidos por la P β A se presenta también *in vitro* después de un tratamiento crónico, se dio acceso a litio 5 mM a ratones CD1 de manera oral durante 3 semanas. Posteriormente, se obtuvieron rebanadas y se registró la AEH. Las rebanadas obtenidas de animales tratados crónicamente con Li 5 mM tuvieron una potencia de la AEH similar a la de los

animales sin tratamiento ($3.05 \pm 0.53 \mu V^2$). Posteriormente, la aplicación de P β A en el baño en estas rebanadas obtenidas de animales tratados con Li 5mM no genera cambios significativos, pues la potencia de la actividad se mantiene en $2.84 \pm 0.57 \mu V^2$ a pesar de la presencia de la P β A (Fig. 7 A-C).

Para caracterizar si los efectos preventivos del litio sobre los efectos de la P β A *in vitro* también prevenían el deterioro en la memoria visoespacial, se realizó una inyección ICV de la P β A a ratones (CD1) y se les permitió consumir *ad libitum* carbonato de litio (Li) disuelto en el agua a concentración de 5 mM durante 3 semanas. Posterior al tratamiento, se procedió a realizar la prueba de reconocimiento de objetos. En la fase de entrenamiento no se reportaron diferencias en el índice de exploración de los objetos (Dato no mostrado). Sin embargo, en la fase de prueba, los animales inyectados con la P β A Li 5 mM tuvieron un índice de exploración del objeto móvil de $62.63 \pm 3.79\%$ (Fig. 7 D), que es muy similar al de los animales inyectados con VEH y es mayor al de los animales P β A.

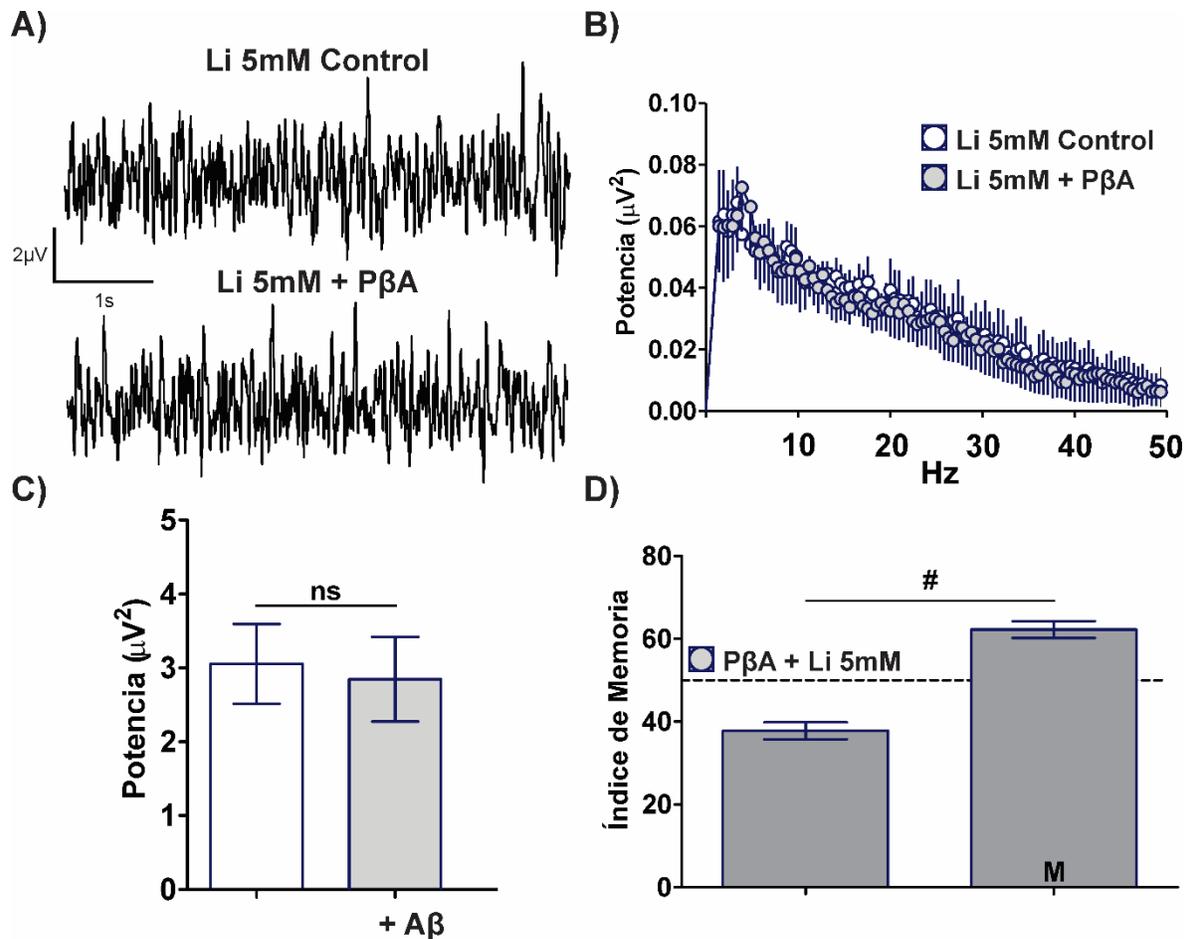


Figura 7. El tratamiento con litio a dosis terapéutica previene las alteraciones producidas por la PβA en la actividad espontánea hipocámpal *in vitro* y en la memoria visoespacial. A) Trazos representativos, B) espectro de potencia promedio y C) potencia integrada de la actividad espontánea hipocámpal de animales tratados con Li 5mM. D) Índice de memoria en la etapa de prueba de la tarea de reconocimiento de objetos con componente visoespacial. Note que el tratamiento farmacológico con Li 5 mM previene las alteraciones producidas por la aplicación *in vitro* de la PβA. Además, el tratamiento con Li previene las alteraciones de memoria producidas por la inyección ICV de la PβA. # diferencia estadísticamente significativa entre los grupos señalados, n=6, p<0.05.

El tratamiento con litio 3 mM a corto plazo falla en prevenir las alteraciones producidas por la PβA en la memoria y en la actividad oscilatoria hipocámpal *in vivo*.

Después de probar los efectos del tratamiento a corto plazo con litio 5mM, se redujo la dosis a 3mM y se evaluaron sus efectos sobre las alteraciones producidas por la inyección ICV de la PβA en la memoria dependiente de contexto y en la AOH. Para observar

los efectos de la inyección ICV de la P β A sobre la memoria, se realizó la prueba de evitación inhibitoria (Best and Orr, 1973; Cogan and Reeves, 1979). Los animales inyectados con la P β A sin tratamiento tuvieron un índice de memoria en la fase de prueba de la evitación inhibitoria de $20.77 \pm 17.81s$, mismo que fue significativamente menor al de los animales inyectados con VEH ($273.30 \pm 5.34s$; Fig. 8 A). En el caso de los animales con inyecciones similares pero tratados con Li 3 mM durante 3 semanas, los animales inyectados con la P β A y tratados con Li 3 mM tuvieron un índice de memoria de $26.35 \pm 6.40s$ que fue similar al de los animales inyectados con la P β A sin tratamiento, menor al de los animales inyectados con VEH sin tratamiento y menor al de los animales inyectados con VEH con tratamiento con Li 3 mM por 3 semanas, mismo que fue $249.70 \pm 9.63s$ (Fig. 8 A).

Después de la prueba de evitación inhibitoria se realizó el registro de la AOH en condiciones control y durante la ES. Los animales inyectados con la P β A y tratados con litio no mostraron un incremento en la AOH durante la ES con respecto a la actividad basal. De hecho, mostraron una disminución del $17.19 \pm 11.52\%$ en comparación con la actividad basal (Fig. 8 B-D). La respuesta en la potencia de la AOH θ es menor en estos animales en comparación a la respuesta en los animales VEH sin tratamiento y los tratados sólo con Li 3mM (Fig. 8 B-D). Estos últimos animales, durante la ES, aumentaron la potencia de la AOH θ en un $151.7 \pm 28.17\%$. Este aumento en la potencia de la AOH fue superior a la actividad basal y mayor al aumento observado en los animales VEH sin tratamiento (Fig. 8 D).

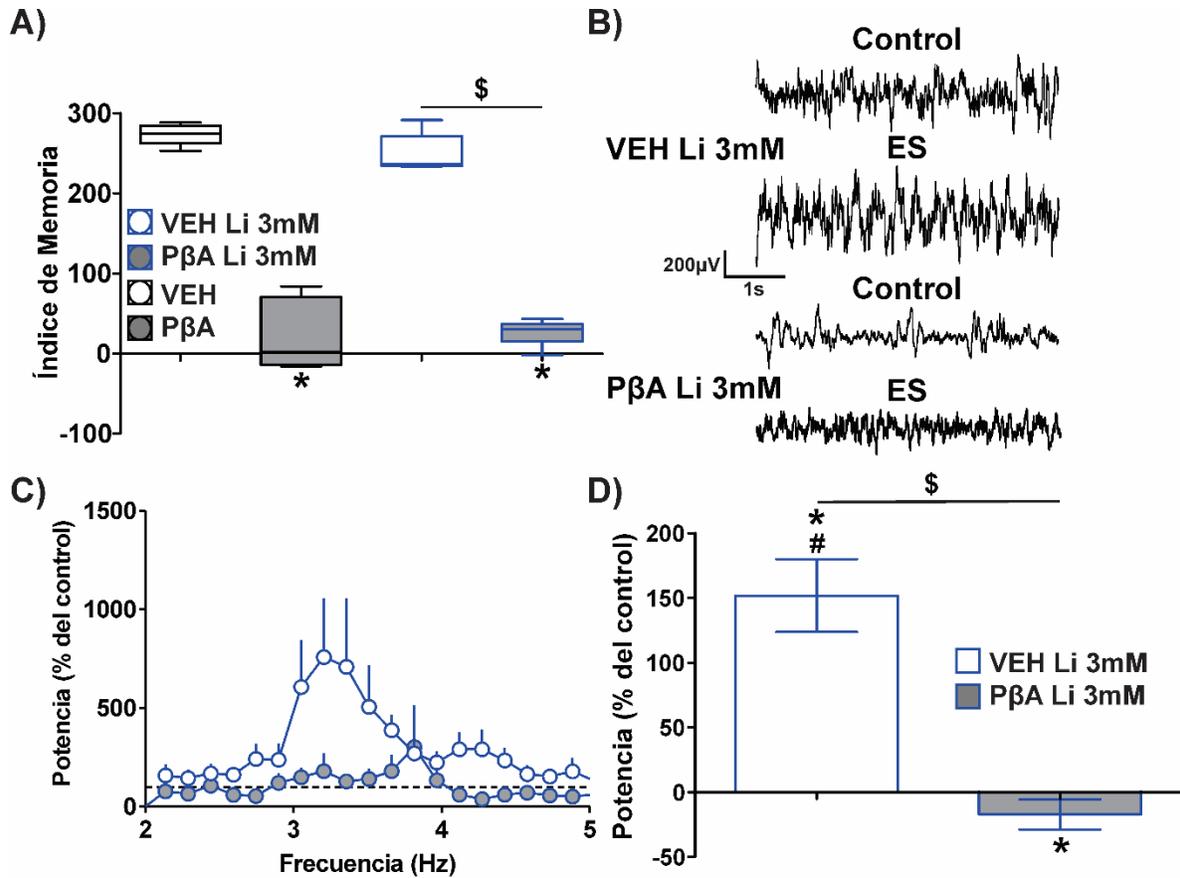


Figura 8. El tratamiento con litio 3 mM no previene las alteraciones producidas por la inyección de la PβA en la actividad oscilatoria hipocampal y la memoria de contexto. A) Índice de memoria de la prueba de evitación inhibitoria. B) Trazos representativos, C) espectro de potencia promedio y D) potencia integrada normalizada de la actividad oscilatoria hipocampal θ posterior a la ES. Los animales inyectados con la PβA presentan deterioro en la memoria de contexto en comparación con los animales inyectados con VEH, a pesar del tratamiento farmacológico con litio 3mM a corto plazo. Asimismo, la PβA sigue generando alteraciones en la potencia de la actividad oscilatoria hipocampal inducida por la ES a pesar del tratamiento con litio. * diferencia estadísticamente significativa con respecto a los animales VEH, \$ diferencia significativa con respecto a los animales VEH Li 3 mM, # diferencia significativa con respecto al control (cero), n=6, p<0.05.

El tratamiento con litio a dosis subterapéutica a largo plazo previene las alteraciones producidas por la PβA en la memoria y en la actividad oscilatoria hipocampal in vivo.

Dado que el tratamiento a corto plazo con litio 3mM no alcanzó el umbral terapéutico necesario para prevenir los efectos de la PβA, decidimos prolongar el tratamiento durante 3 semanas más para probar si, en estas condiciones, existía un efecto terapéutico sobre la memoria y la AOH. Los animales inyectados con la PβA sin tratamiento durante 6 semanas tuvieron un índice de memoria en la fase de prueba de la evitación inhibitoria de 20.77 ± 17.81 s, mismo que fue menor al de los animales inyectados con VEH (277.20 ± 5.85 s; Fig. 9 A). En el caso de los animales con inyecciones similares pero tratados con Li 3 mM durante 6 semanas, los animales inyectados con la PβA y tratados con Li 3 mM tuvieron un índice de memoria de 233.60 ± 13.69 s, que fue mayor al de los animales inyectados con la PβA sin tratamiento (Fig. 9 A). Asimismo, los animales inyectados con VEH y tratamiento con Li 3 mM durante 6 semanas tuvieron un índice de memoria de 256.90 ± 9.63 s (Fig. 9 A).

Después de la prueba de evitación inhibitoria, se realizó el registro de la AOH en condiciones control y durante la ES. Los animales inyectados con la PβA sin tratamiento durante 6 semanas mostraron una disminución del $39.61 \pm 15.87\%$ en la potencia de la AOH θ durante la ES en comparación con la actividad en condiciones basales (Fig. 9 B y D). Por otro lado, los animales inyectados con la PβA y tratados con litio 3mM durante 6 semanas mostraron un aumento significativo en la AOH durante la ES en comparación con la actividad en condiciones basales ($62.82 \pm 22.66\%$; Fig. 9 B-D). Este aumento en la potencia de la AOH θ es similar al presentado por los animales VEH sin tratamiento durante 6 semanas que fue del $103.90 \pm 33.78\%$ y también fue similar al de los animales inyectados con VEH y tratados con Li 3mM, mismos que durante la ES aumentaron la potencia de la AOH θ en un $120.10 \pm 34.63\%$ (Fig. 9 D).

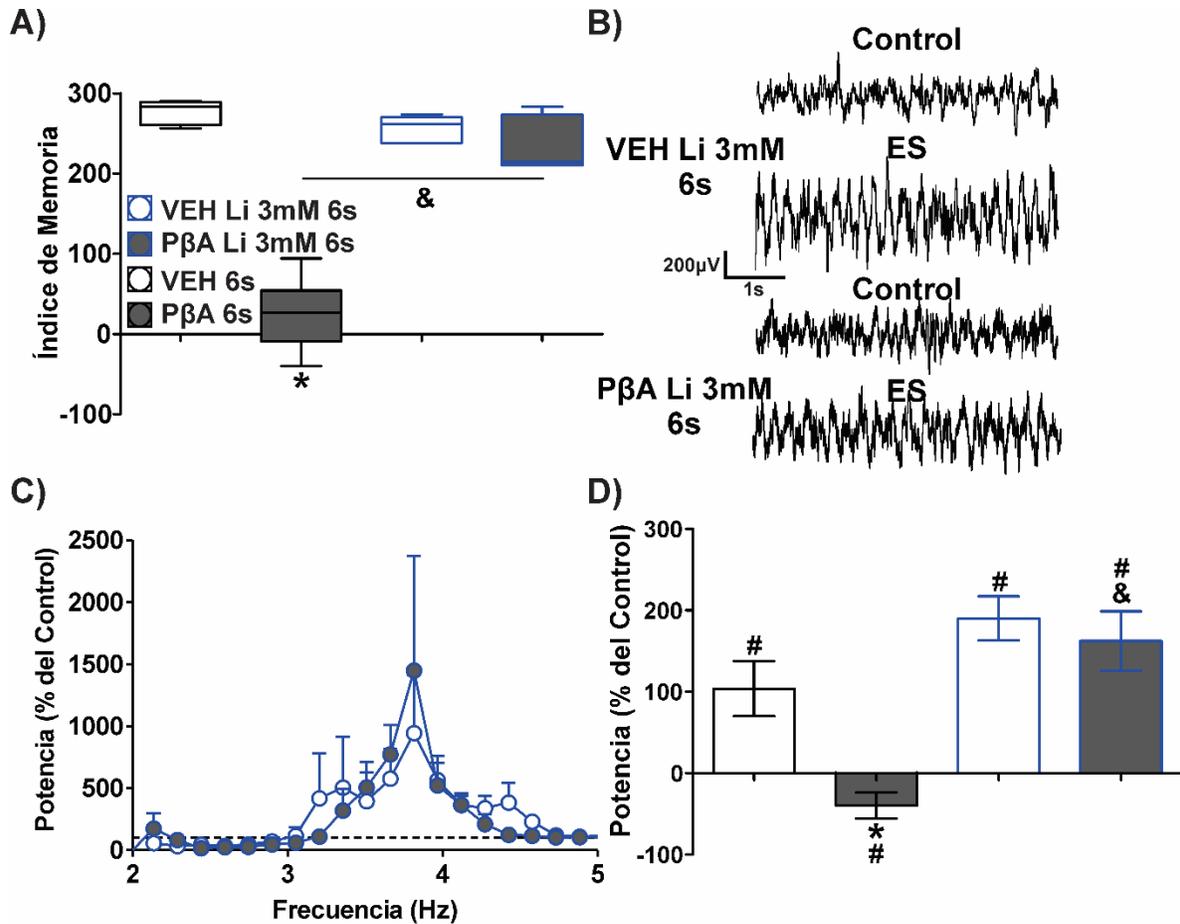


Figura 9. El tratamiento a largo plazo con litio a dosis subterapéutica previene las alteraciones producidas por la inyección de la PβA en la actividad oscilatoria hipocampal y la memoria de contexto. A) Índice de memoria de la prueba de evitación inhibitoria. B) Trazos representativos, C) espectro de potencia promedio y D) potencia integrada normalizada de la actividad oscilatoria hipocampal θ posterior a la ES. Los animales inyectados con la PβA presentan deterioro en la memoria de contexto a las 6 semanas en comparación con los animales inyectados con VEH. Sin embargo, el tratamiento farmacológico con litio 3mM previene las alteraciones producidas por la inyección de la PβA en la memoria y en la potencia normalizada de la actividad oscilatoria hipocampal posterior a la ES. * diferencia estadísticamente significativa con respecto a los animales VEH, # diferencia estadísticamente significativa con respecto al control (cero), & diferencia estadísticamente significativa con respecto a los animales PβA sin tratamiento, n=6, p<0.05.

El ejercicio libre previene las alteraciones producidas por la P β A *in vitro*.

El ejercicio voluntario puede representar una estrategia conductual para prevenir los efectos de la P β A en diferentes modelos de la EA (Adlard et al., 2005; Karsten and Geschwind, 2005; Souza et al., 2013). Para probar lo anterior en nuestro modelo, se colocaron ratones CD1 en cajas con acceso a una rueda de ejercicio las 24 horas del día durante 3 semanas (EX). Una vez terminado el tratamiento, se registró la AEH *in vitro* en rebanadas de estos animales. Las rebanadas obtenidas de animales EX mostraron una mayor potencia de la AEH *in vitro* en comparación con los animales control, siendo esta de $4.12 \pm 0.58 \mu V^2$ (Fig. 10 A-C). Posteriormente, se aplicó P β A a las rebanadas obtenidas de los animales EX y la potencia de la AEH *in vitro* permaneció sin cambios significativos con respecto al control ($4.08 \pm 0.61 \mu V^2$; Fig. 10 A-C).

En paralelo a los registros *in vitro*, se tomaron rebanadas de hipocampo para evaluar el estado de fosforilación de la GSK3 β posterior a la aplicación de la P β A (Fig. 10 D). La GSK3 β permaneció sin cambios en el estado de fosforilación a pesar de la presencia de la P β A en rebanadas obtenidas de animales EX (Fig. 10 D).

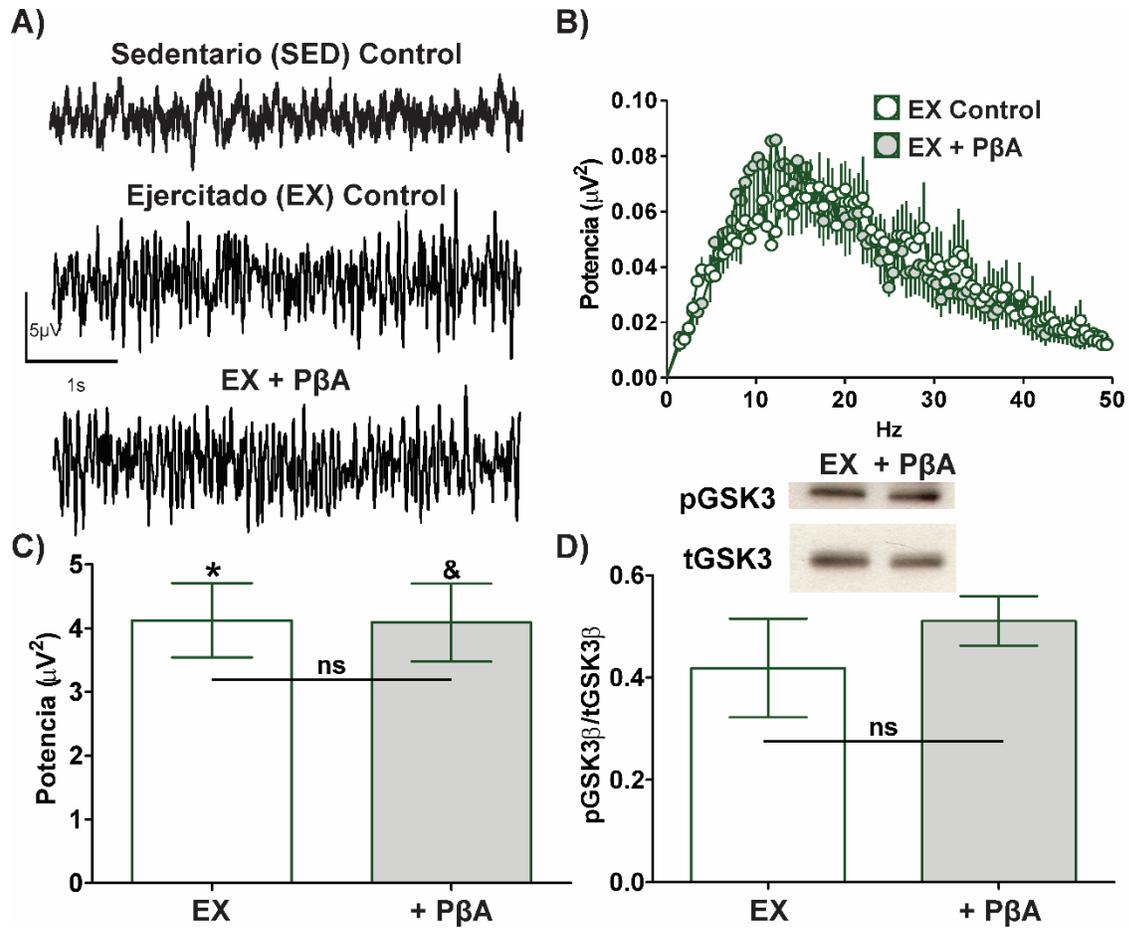


Figura 10. El ejercicio libre durante 3 semanas previene las alteraciones producidas por la PβA *in vitro* a través de la inhibición de la GSK3β. A) Trazos representativos, B) espectro de potencia promedio y C) potencia integrada de la actividad espontánea hipocámpal de rebanadas obtenidas de animales EX. D) *Western blot* representativo y cuantificación del estado de fosforilación de la GSK3β. Note que a pesar de la presencia de la PβA, la AEH *in vitro* y el estado de fosforilación de la GSK3β permanece sin cambios en rebanadas obtenidas de los animales EX. * diferencia estadísticamente significativa con respecto a la AEH *in vitro* de un animal control sedentario, & diferencia estadísticamente significativa con respecto a la AEH *in vitro* de un animal control sedentario posterior a la aplicación de la PβA, n=6, p<0.05.

El ejercicio libre previene las alteraciones producidas por la P β A en la memoria y la actividad oscilatoria hipocampal.

Una vez comprobado el efecto del ejercicio sobre la AEH y la GSK3 β *in vitro*, se realizaron experimentos para corroborar si un efecto similar se encontraba en la actividad hipocampal *in vivo* y sobre la memoria. Para ello, se procedió a realizar la prueba de evitación inhibitoria a animales inyectados con VEH o con P β A que tuvieron acceso a ejercicio libre durante 3 semanas. Tanto los animales inyectados con vehículo y ejercitados (VEH EX) como los animales inyectados con la P β A y ejercitados (P β A EX) tuvieron un índice de memoria similar en la prueba de evitación inhibitoria, siendo este índice para los animales VEH EX de $249.90 \pm 20.62s$ y para los animales P β A EX de $248.00 \pm 13.44s$ (Fig. 11 A-D). Posterior a la prueba de evitación inhibitoria, se realizaron registros de la AOH θ . Durante la ES la potencia de la AOH θ aumentó de manera significativa con respecto a la actividad basal. Para los animales VEH EX el aumento fue del $209.70 \pm 51.97\%$, mismo que fue inclusive superior al presentado por los animales VEH (Fig. 11 D). En el caso de los animales P β A EX el aumento fue del $185.40 \pm 59.26\%$, que es significativamente diferente con respecto al reportado en los animales VEH y a los animales inyectados con la P β A (Fig. 11 D).

El ejercicio moderado previene parcialmente las alteraciones producidas por la P β A sobre la memoria y actividad oscilatoria hipocampal.

Una vez corroborado el efecto del ejercicio libre y buscando una alternativa terapéutica que represente un menor esfuerzo físico, se redujo el acceso a la rueda de ejercicio tanto a animales inyectados con la P β A como a animales inyectados con VEH, dicho paradigma consistió en acceso a la rueda de ejercicio 1 hora al día, 5 días a la semana durante 3 semanas (EX Mod). A diferencia de los animales P β A EX, los animales inyectados con la P β A y ejercitados moderadamente (P β A EX Mod) mostraron alteraciones en la memoria (Fig. 11 A) que se ven reflejadas en el índice de memoria de $59.26 \pm 21.87s$, que es significativamente menor en comparación con los animales VEH SED, con los animales P β A EX, así como con sus contrapartes de animales inyectados con la P β A y ejercitados moderadamente (VEH EX Mod; $266.10 \pm 5.38s$). El índice de memoria de los animales P β A EX Mod es similar al de los animales inyectados con la P β A y que permanecieron sedentarios (P β A SED; Fig. 11 D).

Al evaluar la potencia de la AOH durante la ES, los animales PβA EX Mod no mostraron diferencias significativas de su actividad evocada en comparación con la actividad en condiciones control ($22.09 \pm 20.42\%$; Fig. 11 B-D). Interesantemente, la potencia de la AOH durante la ES de los animales PβA EX Mod es mayor en comparación con la reportada por los animales PβA SED y no mostró diferencias significativas en comparación con la AOH de los animales VEH SED. Sin embargo, la potencia de la AOH durante la ES de los animales PβA EX Mod fue significativamente menor en comparación con los animales PβA EX y sus contrapartes VEH EX Mod ($97.72 \pm 23.71\%$, Fig. 11 D).

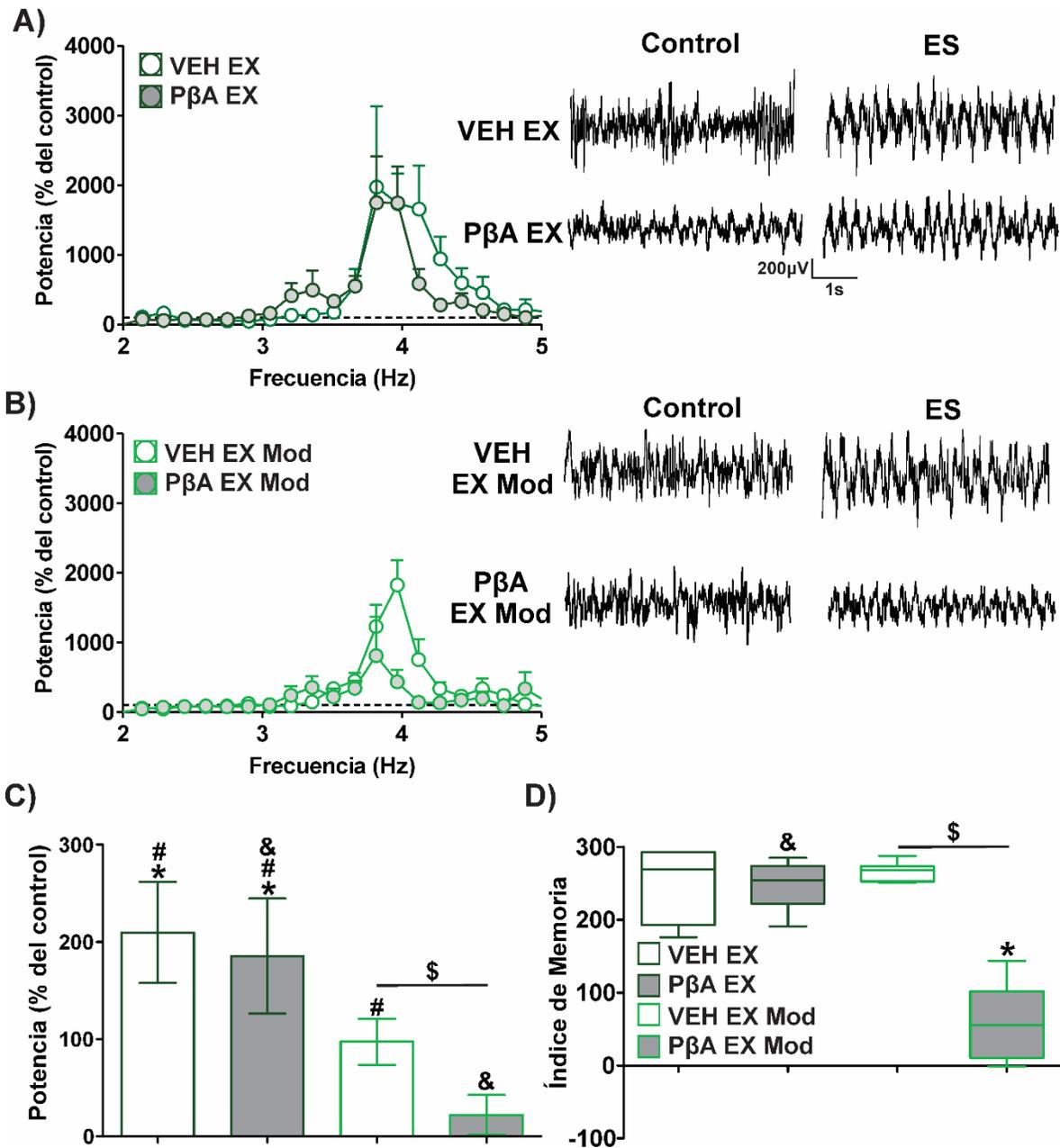


Figura 11. El ejercicio previene las alteraciones producidas por la PβA en la memoria y la actividad oscilatoria hipocámpal de manera régimen dependiente. A) Índice de memoria en la prueba de evitación inhibitoria. B) Trazos representativos, C) espectro de potencia promedio y D) potencia normalizada de la actividad oscilatoria hipocámpal θ. El ejercicio libre previene las alteraciones en la memoria y la AOH θ producida por la PβA. Sin embargo, cuando se reduce la cantidad de ejercicio a un régimen moderado el efecto se reduce. * diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo VEH sin tratamiento, # diferencia estadísticamente significativa con respecto al cero, \$ diferencia estadísticamente significativa con respecto a su condición control, & diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo PβA sin tratamiento, n=6, p<0.05.

Efecto de los diferentes tratamientos sobre la activación de la GSK3 β producida por la ICV de P β A.

Además del registro de la AOH se tomaron muestras de rebanadas de hipocampo para observar el estado de activación de la GSK3 β de los animales inyectados con la P β A e intervenidos con los distintos tratamientos (Fig. 12). Los animales inyectados con la P β A y tratados con Li 3mM durante 6 semanas mostraron un aumento en el estado de fosforilación de la GSK3 β inclusive mayor que los animales inyectados con el VEH sin tratamiento (Fig. 12). Sin embargo, si el tratamiento con litio se reduce a 3 semanas, el efecto del litio sobre el estado de fosforilación de la GSK3 β se reduce a niveles de fosforilación menores en comparación con los animales VEH pero mayores a los de animales P β A sin tratamiento (Fig. 12). En el caso del ejercicio, tanto los animales P β A EX y P β A EX Mod mostraron niveles similares de fosforilación de la GSK3 β en comparación con los animales VEH y superiores a los animales P β A (Fig. 12).

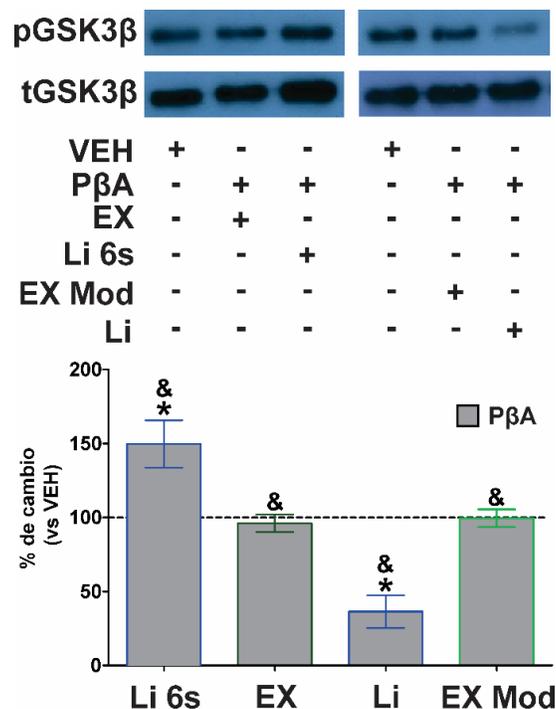


Figura 12. Efecto de los distintos tratamientos en la activación de la GSK3 β producida por la P β A. Western blots representativos (arriba) y cuantificación normalizada del estado de fosforilación de la GSK3 β (abajo). Se muestra que el efecto del litio sobre el estado de fosforilación de la GSK3 β es dependiente de la temporalidad del tratamiento. Interesantemente, el efecto del ejercicio sobre el estado de fosforilación de la GSK3 β se presenta independientemente de la cantidad de ejercicio. * diferente al VEH (---), & diferente respecto a los animales P β A sin tratamiento, n=3, p<0.05.

La P β A produce un estado conductual depresivo y el aumento en la proliferación de la microglía en el hipocampo a pesar del ejercicio moderado.

Debido a que, a pesar de la inhibición de la activación de la GSK3 β , los animales P β A EX Mod mostraron alteraciones en la memoria y la AOH (Fig. 11 y 12), buscamos posibles mecanismos detrás de este efecto parcial del ejercicio y encontramos que los animales P β A EX Mod corrían menos metros en comparación a sus contrapartes inyectados con VEH (Fig. 13 A). Esto correlaciona con evidencia de que la P β A puede causar comportamiento de tipo depresivo en modelos animales (Ledo et al., 2013, 2016; Santos et al., 2016). Para corroborar si esto se repetía en los diferentes tratamientos que resultaron ser parcialmente efectivos, realizamos la prueba de suspensión de la cola en animales (Zhang et al., 2008). Los animales P β A ($62.32 \pm 6.04s$) y los animales P β A EX Mod ($71.67 \pm 11.98s$) tuvieron una menor latencia a la inmovilidad en comparación con los animales VEH ($143.50 \pm 12.74s$, Fig. 13 B) y los animales P β A Li 3mM ($141.50 \pm 9.63s$, Fig. 13 B).

Evidencias previas indican que la presencia del comportamiento depresivo correlaciona con un aumento en la proliferación de la microglía (Santos et al., 2016), por lo que se procedió a detectar a este tipo celular a través de inmunohistoquímica para el marcador de microglía Iba-1 (Lorea-Hernández et al., 2016) y corroborar si el comportamiento depresivo correlacionaba con una mayor proliferación microglial. Los animales P β A (89.22 ± 4.62 células) y P β A EX Mod (78.89 ± 4.72 células) mostraron un incremento en la cantidad de microglía en la región CA1 del hipocampo en comparación con los animales VEH (66.06 ± 2.59 células, Fig. 13 C-D). Lo anterior, sin alterar la morfología de la microglía (Fig. 13 C). Por otro lado, los animales P β A Li 3mM (74.72 ± 1.90 células) mostraron diferencias significativas en comparación con los animales VEH y fueron menores en comparación con los animales P β A (Fig. 13 C).

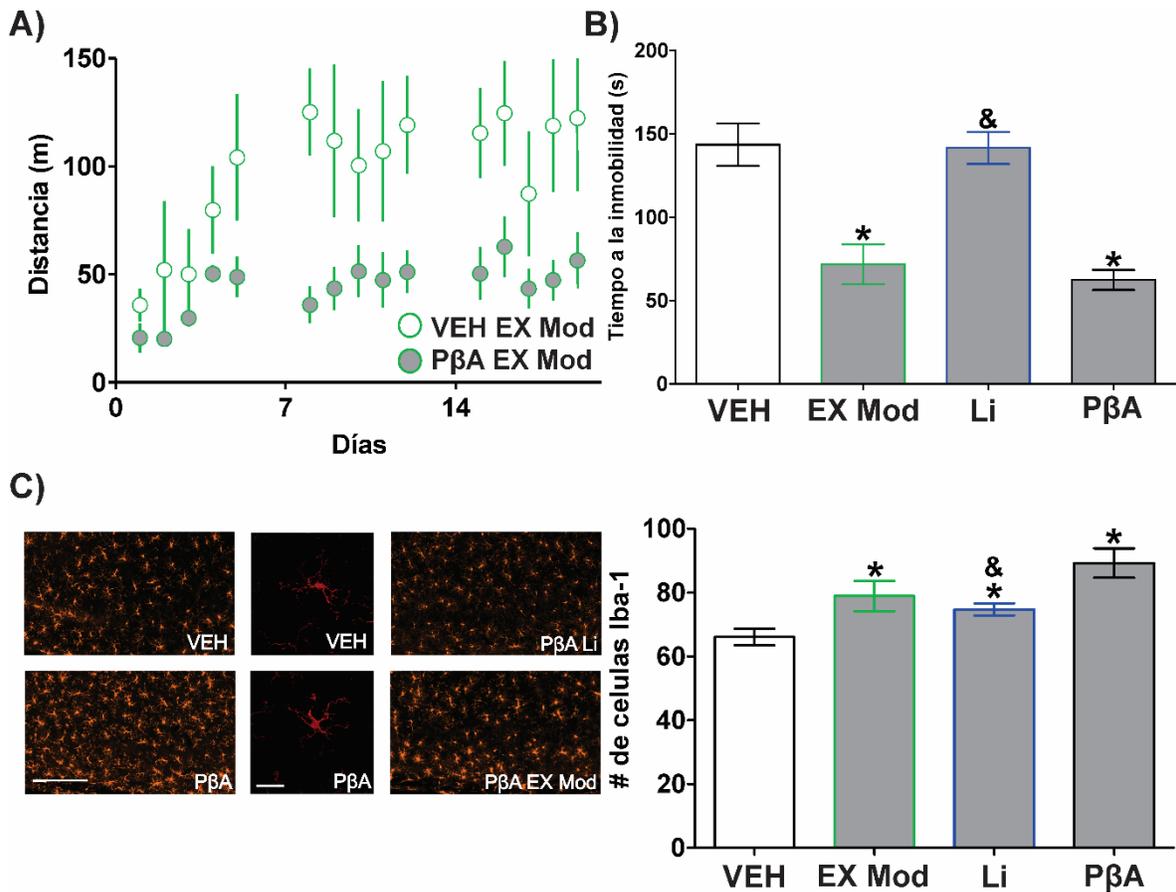


Figura 13. Efecto de los tratamientos subterapéuticos de litio y ejercicio sobre el comportamiento depresivo y la proliferación microglial producida por la PβA. A) Distancia recorrida por los animales EX Mod inyectados con vehículo o PβA, B) Latencia a la inmovilidad en la prueba de suspensión de cola de todos los grupos de animales evaluados en el paradigma de 3 semanas, C) Inmunohistofluorescencia representativa anti Iba-1 (izq) y cuantificación (der) del número de células en la región CA1 del hipocampo de todos los grupos de animales evaluados en el paradigma de 3 semanas. El tratamiento subterapéutico con litio previene el comportamiento depresivo y la proliferación microglial, no así el ejercicio moderado. * diferencia significativa con respecto a VEH, & diferencia significativa con respecto a PβA, n=6 conducta y n=3 inmunohistoquímica, p<0.05.

La combinación de ejercicio moderado y litio 3 mM previene las alteraciones producidas por la PβA.

Dado que tanto el ejercicio moderado, como el litio 3 mM a corto plazo tienen efectos subterapéuticos parciales y diferenciales, decidimos combinar ambos tratamientos. Inicialmente, caracterizamos si la combinación de ejercicio moderado y Li 3mM a corto plazo (EX Mod + Li 3mM) previene las alteraciones producidas por la PβA en la memoria y en la AOH (Fig. 14 A-B). Los animales PβA EX Mod + Li 3 mostraron un índice de memoria de $272.30 \pm 6.02s$ (Fig. 13 B) que es similar al de los animales VEH SED y superior al de los animales PβA SED. Además, la combinación de tratamientos previene las alteraciones en la AOH producidas por la PβA, pues los animales PβA EX Mod + Li 3 mM mostraron un incremento del $204.80 \pm 35.12\%$ al momento de la ES. Este incremento es estadísticamente superior a la actividad en condiciones basales y es mayor en comparación con lo encontrado en los animales PβA SED. Este incremento es inclusive superior al de los animales VEH SED (Fig. 14 A-B). Además de los efectos benéficos de la combinación de tratamientos en la memoria y la AOH, la combinación de tratamientos previene el comportamiento depresivo y la proliferación de la microglía asociada a la inyección de la PβA. Los animales PβA EX Mod + Li 3mM mostraron una latencia a la inmovilidad de $120.50 \pm 6.68s$ que fue similar a la de los animales VEH SED y mayor a la de los animales PβA SED (Fig. 14 C). Esto correlaciona con la prevención en la proliferación de la microglía en la región CA1, ya que los animales PβA EX Mod + Li 3mM mostraron un promedio de células Iba-1 de 64.44 ± 3.67 , que es similar al de los animales VEH SED y menor al de los animales PβA (Fig. 14 C). Adicionalmente, los animales PβA EX Mod + Li 3 mM corren una distancia similar a los animales VEH EX Mod y superior a los animales PβA EX Mod (Fig. 14 D). Finalmente, los animales PβA EX Mod + Li 3 mM no mostraron cambios en el estado de fosforilación de la GSK3β en comparación con los animales VEH SED, siendo el estado de fosforilación de la GSK3β significativamente superior al presentado por los animales PβA SED (Fig. 14 E).

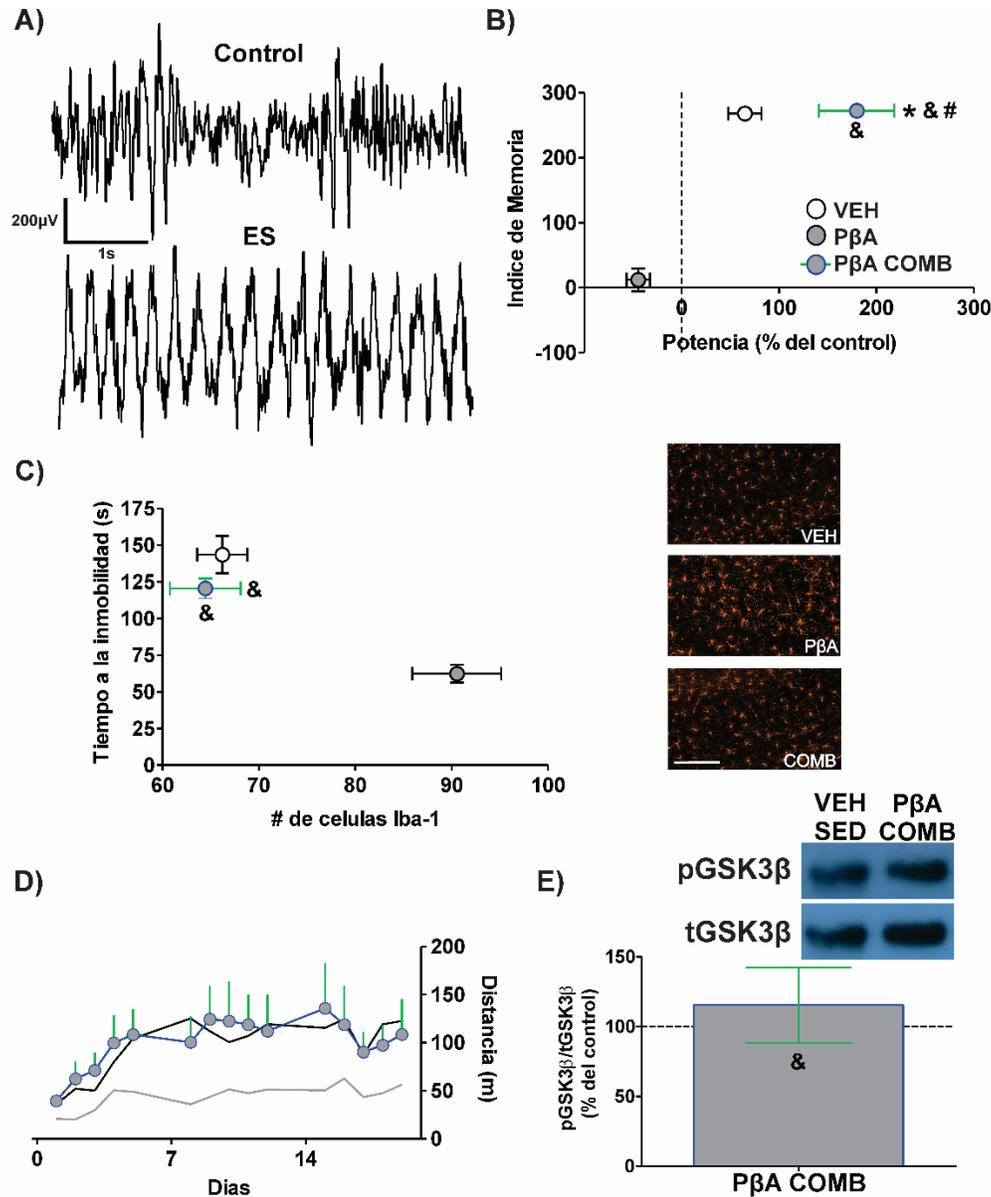


Figura 14. La combinación de tratamientos subterapéuticos de ejercicio moderado y litio a corto plazo previene por completo las alteraciones producidas por la PβA. A) Trazos representativos de la actividad hipocámpal, B) Índice de memoria y potencia normalizada de la actividad oscilatoria hipocámpal θ , C) Tiempo a la inmovilidad y número de células Iba-1 en la región CA1 del hipocampo (se muestran micrografías representativas a la derecha), D) Distancia recorrida por los animales durante el ejercicio moderado y E) *Western blots* representativos (arriba) y cuantificación normalizada (abajo) de los niveles de fosforilación de la GSK3 β . La combinación del tratamiento con ejercicio moderado y litio 3 mM produce un efecto sumatorio previniendo totalmente los efectos de la PβA sobre la memoria, la actividad oscilatoria hipocámpal, el comportamiento depresivo, la proliferación microglial y la activación de la GSK3 β . * diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo VEH, # diferencia estadísticamente significativa con respecto a cero, & diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo PβA, n=6 conducta y electro, n=3 inmunohistoquímica y Western Blot, p<0.05.

Discusión:

Lo hallazgos descritos en esta tesis complementan y expanden la información previamente obtenida en el laboratorio con relación a la amplia variedad de efectos que tiene la P β A sobre la función hipocampal. Por otro lado, aporta información importante sobre el efecto del ejercicio en el hipocampo en condiciones fisiológicas y patológicas. Asimismo, muestra que el efecto terapéutico del litio involucra mecanismos celulares más allá de la GSK3 β y, por último, propone una estrategia terapéutica contra la EA que tiene un potencial traslacional inmediato. A continuación, se discutirán cada uno de estos elementos.

La inyección ventricular de la P β A genera alteraciones en la actividad hipocampal y la memoria y promueve la activación de la GSK3 β .

Con los experimentos realizados en esta tesis confirmamos algunos de los efectos producidos por la P β A en el hipocampo y la temporalidad de estos. Por un lado, encontramos que la aplicación aguda de la P β A reduce la potencia de la ASH en tan solo minutos (Fig. 5), y que dicho efecto correlaciona con la activación de la GSK3 β (Fig. 5). Lo anterior concuerda con evidencias previas del laboratorio en donde se observa que el aumento en la concentración de la P β A a niveles nanomolares disminuye la potencia de la actividad espontánea de diferentes circuitos (Adaya-Villanueva et al., 2010; Balleza-Tapia et al., 2010; Peña et al., 2010; Peña-Ortega et al., 2012) a través de la disminución de la actividad neuronal y la transmisión sináptica (Selkoe, 2002, 2008; Walsh et al., 2002; Kaye et al., 2003). También habíamos demostrado que la disminución en la potencia de la ASH producida por la P β A correlaciona con la activación de la GSK3 β , por lo que el efecto que previamente habíamos caracterizado en la corteza entorrinal (Peña-Ortega et al., 2012), se presenta también en el hipocampo (Fig. 5).

Además de los hallazgos obtenidos con los registros *in vitro*, encontramos que una sola aplicación de la P β A vía intracerebroventricular es capaz de generar alteraciones en la actividad hipocampal registrada *in vivo*. Encontramos que la inyección de la P β A disminuye la capacidad del hipocampo para aumentar la potencia de las oscilaciones θ durante la ES (Fig. 4 y 9). Además, demostramos que los efectos producidos por la P β A en la AOH se presentan desde las 3 semanas post-inyección (Fig. 4) y permanecen después de 6 semanas (Fig. 9). Dicha disminución en la capacidad hipocampal de generar oscilaciones

θ correlaciona con alteraciones de la memoria (Fig. 1, 8 y 9) y, de manera relevante para el proyecto, la disminución en la capacidad hipocampal de generar oscilaciones θ correlaciona también con la activación de la GSK3 β (Fig. 4). Si bien los efectos de la P β A sobre la memoria, y la actividad hipocampal *in vitro* e *in vivo* habían sido caracterizados previamente (Villette et al., 2010; Peña-Ortega and Bernal-Pedraza, 2012; Salgado-Puga et al., 2015, 2017) las evidencias presentadas en esta tesis indican que el aumento en la concentración de la P β A promueve la activación de la GSK3 β en el hipocampo en cuestión de pocos minutos y dicha activación permanece a lo largo del tiempo (semanas), lo que podría explicar las alteraciones de la función hipocampal tanto en el corto como en el largo plazo (Georgievska et al., 2013).

La GSK3 β tiene diferentes blancos moleculares cuyo cambio en función inducido por fosforilación interfiere con la correcta función neuronal (Smillie and Cousin, 2011; Sutherland, 2011). El reclutamiento de estos mediadores moleculares por la GSK3 β que podría estar detrás de la disminución en la potencia de la actividad eléctrica hipocampal inducida por la P β A tanto *in vitro* como *in vivo*. Entre los principales blancos tempranos de la GSK3 β se encuentran diversos canales iónicos que modulan la excitabilidad neuronal. Por ejemplo, la GSK3 β puede regular la expresión en la membrana celular de canales de sodio dependientes de voltaje (Beaulieu et al., 2009), pues la activación de la GSK3 β promueve la internalización de los mismos (Nemoto et al., 2009). Evidencia reciente sugiere que la GSK3 β podría interferir con el funcionamiento de proteínas accesorias de la subunidad α de los canales de sodio dependientes de voltaje (James et al., 2015), lo que deriva en la disminución de la excitabilidad hipocampal (Xiao et al., 2007). Sin embargo, existen otras evidencias que han caracterizado que la activación de la GSK3 β es necesaria para la generación de la corriente persistente de sodio (Paul et al., 2016) dado que su inhibición específica, disminuye de manera significativa la cantidad de potenciales de acción espontáneos en neuronas (Paul et al., 2016).

La GSK3 β también fosforila y modula a los canales de potasio tipo KCNQ (Kapfhamer et al., 2010), mismos que general la llamada corriente M (Kapfhamer et al., 2010). Por ejemplo, la inhibición de la GSK3 β mediante un inhibidor específico aumenta la cantidad de potenciales de acción en neuronas y disminuye su adaptación a lo largo del tiempo (Kapfhamer et al., 2010) y dicho efecto es ocluido mediante la aplicación de linopirdina, un inhibidor de los canales KCNQ (Kapfhamer et al., 2010) lo que indica que la GSK3 β en su forma activa promueve la fosforilación y subsecuente activación del canal de

potasio que genera la corriente tipo M (Borsotto et al., 2007; Kapfhamer et al., 2010). Sin embargo, existen otras evidencias que indican que la inhibición de la GSK3 β podría ayudar a aumentar el transporte de los canales tipo KCNQ a la membrana celular, lo que aumenta las corrientes tipo M (Jiang et al., 2015). Evidencia previamente obtenida en el laboratorio indica que la muscarina, misma que suprime a la corriente M (McQuiston and Madison, 1999), inhibe los efectos producidos por la P β A sobre la ASH (Isla, 2013). También, la GSK3 β puede fosforilar canales de potasio sensibles a ATP (Ning et al., 2009) disminuyendo la excitabilidad neuronal (Fujimura et al., 1997; Yamada et al., 2001). En este sentido, evidencia reciente de nuestro grupo de trabajo sugiere que la inhibición de los canales de potasio sensibles a ATP puede prevenir los efectos producidos por la P β A (Salgado-Puga et al., 2017) presumiblemente a través de prevenir el efecto final de la activación de la cascada de señalización P β A-GSK3 β (Salgado-Puga et al., 2017). Adicionalmente, la activación de la GSK3 β promueve la regulación de diversos canales de calcio incluyendo los tipo P/Q (Zhu et al., 2010) y los tipo N (Uchida et al., 2005). La fosforilación de los canales de calcio tipo P/Q por parte de la GSK3 β disminuye las corrientes de calcio y, subsecuentemente, reduce la concentración intracelular del mismo en neuronas hipocampales (Zhu et al., 2010) previniendo así la movilización y liberación presináptica de las vesículas sinápticas (Zhu et al., 2010). De hecho, la activación de la GSK3 β disminuye la liberación de glutamato (Zhu et al., 2007) lo que va de la mano con la disminución en la excitabilidad neuronal producida por la activación de la cascada de señalización P β A-GSK3 β . En el caso de los canales del calcio tipo N, la GSK3 β es capaz de fosforilar ciertos dominios intracelulares del canal (Uchida et al., 2005) lo que disminuye su actividad (Wildburger and Laezza, 2012) y, subsecuentemente, la liberación de neurotransmisores, particularmente glutamato (Kuhn et al., 2010). La disminución sostenida en la actividad neuronal provocada por la activación de la GSK3 β pueden llevar, eventualmente, al aumento de procesos plásticos inhibitorios como la LTD (Peineau et al., 2007), lo que podría derivar en procesos patológicos a largo plazo (Garcia and Cleveland, 2001; Holtzman et al., 2011) que van de la mano con alteraciones en el proceso de la memoria (Hooper et al., 2008).

La inhibición de la GSK3 β con litio previene las alteraciones producidas por la P β A.

Previamente, habíamos caracterizado que la disminución en la actividad neuronal de la corteza entorrinal derivada de la aplicación de la P β A in vitro se podía prevenir mediante la

inhibición de la GSK3 β (Peña-Ortega et al., 2012). Buscando si dicho efecto ocurre también en el hipocampo, encontramos que la inhibición farmacológica de la GSK3 β con SB216763, que es un inhibidor específico (Zhu et al., 2007), previene la disminución en la ASH producida por la aplicación de la P β A (Fig. 6). Adicionalmente, encontramos que el tratamiento farmacológico con litio, que se ha caracterizado como un inhibidor de la GSK3 β (O'Brien and Klein, 2009; Freland and Beaulieu, 2012), a concentración de 5mM durante 3 semanas en el agua de beber de los animales, promueve un efecto terapéutico *ex vivo* contra las alteraciones producidas por la aplicación de la P β A en la actividad espontánea del hipocampo (Fig. 7 A-C) y también previene las alteraciones en la memoria producidas por la ICV de P β A (Fig. 7). A pesar de que el litio tiene una gran cantidad de blancos terapéuticos (Roux and Dosseto, 2017), principalmente proteínas cinasas (Brown and Tracy, 2013). Se ha reportado de manera amplia su uso para inhibir a la GSK3 β (Jope, 1999; Williams and Harwood, 2000; Bhat et al., 2004; Malhi et al., 2009; Brown and Tracy, 2013; King et al., 2014; Oruch et al., 2014; Severus et al., 2014; Roux and Dosseto, 2017) de forma directa o indirecta (Freland and Beaulieu, 2012). Ya sea inhibiendo a la GSK3 β mediante la competencia por el sitio de unión del magnesio (O'Brien and Klein, 2009) o bien activando diversas cascadas de señalización que inhiben a la GSK3 β (Sakamoto et al., 2004; De Montigny et al., 2013).

Los efectos observados en esta tesis después del tratamiento con litio 5 mM podrían estar de la mano con la inhibición de la GSK3 β de manera directa e indirecta. Por un lado, después de la inyección intracerebroventricular de la P β A, el inicio del tratamiento con litio 5 mM podría estar generando un efecto protector importante al inhibir de manera directa a la GSK3 β (O'Brien and Klein, 2009) previniendo así la disminución en la excitabilidad neuronal producida por la P β A. La efectividad del litio para prevenir la disminución en la potencia de la actividad neuronal producida por la P β A-GSK3 β va de la mano con evidencia previa de nuestro laboratorio en donde la preincubación con litio es capaz de prevenir la disminución en la potencia de la actividad de la corteza entorrinal provocada por la aplicación aguda de P β A (Peña-Ortega et al., 2012). Mas allá de la inhibición directa de la GSK3 β , los efectos preventivos del litio ante la activación de la cascada de señalización P β A-GSK3 β podrían ir de la mano de la inhibición de la GSK3 β no sólo por una acción directa, sino también por la activación de diversas cascadas de señalización que incluyen a la Akt, a la PKC (Sakamoto et al., 2004; De Montigny et al., 2013) e inclusive a Wnt (Valvezan and Klein, 2012). La activación de dichas cascadas de señalización por el litio (Sakamoto et al., 2004; De Montigny et al., 2013), que en consecuencia generan una

inhibición secundaria de la GSK3 β , podrían desencadenar eventos a largo plazo que prevengan los efectos del aumento agudo de la P β A como sucede en los experimentos *ex vivo* mostrados en esta tesis. En apoyo a esta posibilidad, se ha observado que el litio disminuye la cantidad GSK3 β de manera dependiente de la dosis (Mendes et al., 2009). Por otro lado, el litio es capaz de aumentar la producción de factores tróficos, particularmente BDNF (Chuang et al., 2011), que activan cascadas de señalización que contrarrestan los efectos de la P β A (Arancibia et al., 2008) inhibiendo a la GSK3 β . Ambos cuerpos de evidencia podrían ayudar a explicar por qué la P β A no tiene ningún efecto en la ASH de animales tratados crónicamente con litio 5 mM (Fig. 7).

El efecto protector producido por el consumo de litio en un animal control coincide con la evidencia reciente de que los inhibidores de la GSK3 β podrían ayudar a prevenir diversas alteraciones subyacentes a procesos patológicos (Brown and Tracy, 2013) e inclusive podrían funcionar como “potenciadores cognitivo” (Nocjar et al., 2007). Además, los inhibidores de la GSK3 β son potenciadores de la neurogénesis (Chen et al., 2000; Valvezan and Klein, 2012) y la LTP (Zhu et al., 2007; King et al., 2014) en el hipocampo. Estas evidencias, en conjunto, sustentan la posibilidad del uso del litio como un agente preventivo ante los efectos de la P β A en la formación hipocampal.

Con el objetivo de reducir al mínimo la dosis necesaria para tener los efectos terapéuticos del litio disminuimos la dosis que los animales ingerían a 3 mM (Fig. 8-9). Los datos indican que la disminución en la concentración del tratamiento con litio evita los efectos sus protectores contra la inyección intracerebroventricular de la P β A en la memoria y la AOH. Esta ausencia de efecto de litio a una dosis menor correlaciona con la activación de la GSK3 β por la P β A (Fig. 12). Si bien la fosforilación de la GSK3 β no llega a niveles similares a la activación observada en los animales inyectados con la P β A y sin tratamiento, no es suficiente para inhibirla a niveles similares a los observados en los animales control (Fig. 12). Interesantemente, si el tratamiento con litio 3mM se prolonga durante 6 semanas, entonces es capaz de prevenir los efectos de la inyección intracerebroventricular de la P β A tanto en la conducta como en la AOH (Fig. 9) y esto se correlaciona con la inhibición de la GSK3 β a niveles inclusive por mayores a los observados en los animales control (Fig. 12).

Los datos discutidos en el párrafo anterior sugieren que para que el litio a dosis bajas (3 mM) tenga un efecto terapéuticamente relevante es necesario su uso de manera prolongada, lo que correlaciona con evidencia clínica en relación al retraso en el efecto terapéutico del litio en el desorden bipolar (Malhi et al., 2009). De manera interesante para

este proyecto, cuando se ha utilizado al litio como agente terapéutico contra la EA solamente presenta una efectividad aunque mínima cuando el tratamiento es prolongado (Forlenza et al., 2011a). La falta de un efecto terapéutico y el tiempo requerido para observar un efecto modesto parece relacionarse a que la dosis utilizada sólo inhibe la actividad de la GSK3 β en un 50% (Forlenza et al., 2011a). Esto nos indica que los efectos del litio ante las alteraciones producidas por la P β A podrían requerir de los efectos a largo plazo sobre la GSK3 β , principalmente la reducción en su producción (Mendes et al., 2009) o el control inhibitorio de la misma mediante diversas cascadas de señalización, más que con su inhibición directa. Lo anterior explica también la pobre efectividad del uso del litio en los ensayos clínicos a corto plazo sobre la EA (Hampel et al., 2009). Adicionalmente a los efectos del litio sobre la GSK3 β , el tratamiento a largo plazo con litio también es capaz de disminuir la cantidad de P β A soluble y de PS en ratones transgénicos (Zhang et al., 2011a) adicionando otro mecanismo por el cual el litio podría estar previniendo las alteraciones asociadas al aumento en la concentración de P β A. Si bien los efectos del litio a dosis subterapéuticas suceden a largo plazo (Fig. 12), existen algunos efectos que se presentan a corto plazo los cuales se discutirán a continuación.

El litio a corto plazo previene la proliferación microglial y el estado depresivo provocado por la inyección intracerebroventricular de la P β A.

A pesar de que el ejercicio moderado fue suficiente para prevenir la activación de la GSK3 β en animales inyectados con A β (Fig. 12) esto no fue suficiente para prevenir por completo las alteraciones en la memoria y la AOH (Fig. 11). Buscando algún indicio de cuál factor estaba determinando el efecto parcial del ejercicio, encontramos que los animales inyectados con la P β A y que tuvieron acceso a ejercicio moderado corrieron menos en comparación a sus contrapartes inyectadas con VEH (Fig. 13). Lo anterior indicaba, en relación a lo publicado previamente en la literatura, que la P β A es capaz de aumentar el comportamiento depresivo (Ledo et al., 2013; Santos et al., 2016). Decidimos entonces realizar el tail suspensión test (Chermat et al., 1986; Cryan et al., 2005) con el objetivo de caracterizar si los animales inyectados con la P β A mostraban comportamiento depresivo. Los datos obtenidos indican que la inyección intracerebroventricular de la P β A produce un comportamiento depresivo en los animales sin tratamiento (Fig. 13). Dicho comportamiento correlaciona también con un aumento en la proliferación microglial (Fig. 13), lo que ya se

había caracterizado previamente como parte de las alteraciones producidas por la P β A (Santos et al., 2016; Spangenberg et al., 2016).

Caracterizamos que, si bien el tratamiento subterapéutico con litio a corto plazo no fue capaz de prevenir la mayoría de las alteraciones en la memoria y la actividad hipocampal producidas por la P β A, si fue capaz de prevenir la proliferación microglial y el comportamiento depresivo asociados a la inyección intracerebroventricular de la P β A (Fig. 13). Por otro lado, si bien el litio a la concentración utilizada previene parcialmente la activación de la GSK3 β (Fig. 12), su mayor acción terapéutica parece involucrar la prevención en la proliferación microglial y el comportamiento depresivo asociado a ésta (Fig. 13). Lo anterior, nos podría indicar que dentro de la gama de efectos que tiene el litio a corto plazo se encuentra el primordialmente la regulación de la proliferación microglial (Dong et al., 2014) que trae como consecuencia la prevención del comportamiento depresivo (De Montigny et al., 1981) lo que permite, en nuestras condiciones experimentales, alcanzar la cantidad de ejercicio necesaria para tener generar un efecto preventivo ante las alteraciones producidas por la P β A, como puede ser el caso del deterioro en la memoria (Fig. 13). Si bien la mayoría de los datos experimentales apoyan la idea del uso del litio como modulador del proceso inflamatorio mediado por la microglía a través de la GSK3 β , también se sabe que podría regular la respuesta inflamatoria con cascadas de señalización diferentes a la GSK3 β .

El litio es capaz de modular la migración microglial de manera independiente, o adicionalmente a su efecto sobre la GSK3 β , pues el tratamiento con litio inhibe más a la migración microglial en comparación con el tratamiento con el inhibidor específico de la GSK3 β , el SB216763 (Yuskaitis and Jope, 2009). Esta observación coincide con la nuestra en el sentido de que a pesar de que la P β A induce la activación de la GSK3 β en presencia de la dosis baja de litio, esta dosis fue suficiente para reducir la proliferación microglial. Entre los efectos del litio sobre la microglía, independientes de la GSK3 β , se pueden encontrar su modulación de la respuesta de los receptores tipo Toll (Gleeson et al., 2006; Simpson et al., 2009; Singhal et al., 2014), los cuales modulan la respuesta inflamatoria en la microglía mediante el reconocimiento de ligandos asociados a estrés o daño (Gurley et al., 2008). Por otro lado, el litio es capaz de regular al factor de transcripción NF κ B (Khan et al., 2017), lo que modula también la respuesta inflamatoria (Shih et al., 2015). El litio también es capaz de regular la producción de diferentes tipos de “complementos” 3 (Yu et al., 2015), lo que adquiere relevancia debido a que la señalización inducida por el

complemento 3 en la microglía es necesaria para la pérdida sináptica en un modelo de transgénico de EA (Hong et al., 2016). Asimismo, la inhibición de la señalización inducida por el complemento 3 es capaz de reducir la acumulación de P β A (Lian et al., 2016), lo que podría prevenir las alteraciones cognitivas (Lian et al., 2016). Por último, el litio también es capaz de regular la producción de óxido nítrico (Yuskaitis and Jope, 2009) y la reducción en la expresión de la COX-2 (Yuskaitis and Jope, 2009) de manera independiente a la GSK3 β . Estas evidencias, en conjunto, podrían indicar que el litio tiene otros blancos terapéuticos que regulan la actividad microglial independientemente de la GSK3 β .

La inhibición de la GSK3 β mediante el tratamiento con ejercicio previene las alteraciones producidas por la P β A.

Adicionalmente al tratamiento farmacológico con litio utilizamos al ejercicio como una herramienta para inhibir a la GSK3 β (Chen and Russo-Neustadt, 2005; Bayod et al., 2013). Encontramos que el ejercicio produce diversos terapéuticos que se discutirán a continuación: Por un lado, los datos indican que 3 semanas de ejercicio libre aumentan la potencia de la ASH en comparación con un animal sedentario (Fig. 10). De manera interesante, el mismo efecto potenciador se presenta también en la AOH (Fig. 11), indicando que el ejercicio es capaz de aumentar la potencia de la actividad hipocampal en ambas condiciones.

Desde finales de los 90s se ha demostrado que el ejercicio es capaz de promover cambios plásticos importantes en la formación hipocampal (van Praag et al., 1999). Los primeros estudios en relación a los cambios anatómicos inducidos por el ejercicio en el hipocampo se centraron en el aumento en la neurogénesis (van Praag et al., 1999). Posteriormente se caracterizó que el ejercicio es capaz de promover cambios importantes en la densidad y morfología de las espinas dendríticas, así como en la arborización dendrítica (Stranahan et al., 2007). Dichos cambios anatómicos adquirieron relevancia funcional al caracterizarse que el ejercicio promueve cambios funcionales en el hipocampo que llevan al aumento en la capacidad para generar LTP (van Praag et al., 1999). Si bien dichos cambios anatómicos y funcionales se asocian con el aumento en la producción de factores tróficos como el IGF-1 (Carro et al., 2000; Trejo et al., 2001; Gomes et al., 2009; Llorens-Martín et al., 2010; Muller et al., 2011), el BDNF (Patapoutian and Reichardt, 2001; Chen and Russo-Neustadt, 2005; Numakawa et al., 2010; Jr et al., 2011; Um et al., 2011; Cassilhas et al., 2012; Fang et al., 2013) o inclusive el Wnt (Bayod et al., 2013), así como con la subsecuente activación

de cascadas de señalización intracelular asociadas con los mismos, poco se ha estudiado acerca de cómo estos cambios plásticos repercuten en la capacidad del circuito hipocampal de generar oscilaciones.

Aunque está bien documentado que el correr aumenta la potencia de las oscilaciones θ mientras se está llevando a cabo el ejercicio (Chen et al., 2011; Ahmed and Mehta, 2012; Li et al., 2014b) hasta la fecha existen pocos reportes que indiquen que el ejercicio puede modificar a largo plazo la función hipocampal en relación a la generación del ritmo θ , el cual es esencial para el proceso de aprendizaje y memoria (McNaughton et al., 2006). Los datos encontrados en esta tesis indican que los cambios plásticos producidos por el ejercicio promueven modificaciones a largo plazo del circuito hipocampal que repercuten de manera importante en su fisiología, particularmente aumentando la potencia de las oscilaciones θ (Fig. 11). Esto podría explicar en parte el por qué el ejercicio es capaz de promover mejorías cognitivas en tareas de aprendizaje y memoria (van Praag et al., 1999; Jr et al., 2011).

En esta tesis también mostramos que el ejercicio libre es capaz de prevenir la disminución en la actividad hipocampal producida por la P β A tanto *in vitro* (Fig. 10) como *in vivo* (Fig. 11) y previene las alteraciones de la memoria producidas por la P β A (Fig. 11). La prevención de los efectos de la P β A en ambos modelos correlaciona con la inhibición de la GSK3 β (Fig. 10-11). De acuerdo a los datos obtenidos en esta tesis, el ejercicio es capaz de prevenir la activación de la GSK3 β a pesar de ser moderado (Fig. 12), indicando que los efectos terapéuticos del ejercicio van de la mano principalmente con la inhibición de la GSK3 β . Dentro de los principales efectos que de manera clásica se han asociado al efecto protector del ejercicio contra las alteraciones producidas por la P β A está el aumento en la producción de factores tróficos (Neeper et al., 1996; Vaynman et al., 2004; Cole and Frautschy, 2007) los cuales han sido asociados a la proliferación y mantenimiento de la viabilidad de las neuronas (Barbacid, 1995) así como a procesos de plasticidad estructural como la neurogénesis o la sinaptogénesis (Foster et al., 2011; Quesseveur et al., 2013). Adicionalmente, existe evidencia de que el ejercicio a través de la producción y liberación de los factores tróficos desencadena múltiples cascadas de señalización que previenen los efectos de la P β A en las neuronas (Nichol et al., 2009; Liu et al., 2011; Cetinkaya et al., 2013; Intlekofer and Cotman, 2013; Yu et al., 2013; Zhao et al., 2015). Por ejemplo, el ejercicio es capaz de aumentar la producción y liberación de factores tróficos como el BDNF o el IGF-1 que activan cascadas de señalización que inhiben a la GSK3 β , principalmente vía la activación de la PI3K (Bruehl-Jungerman et al., 2009; Isla et al., 2016). De manera

independiente, el ejercicio puede activar otras cascadas de señalización como la vía canónica de Wnt que termina inhibiendo a la GSK3 β (Ng et al., 2009; Bayod et al., 2013).

En esta tesis también mostramos que, si disminuimos la cantidad de ejercicio que el animal puede realizar de manera voluntaria, al restringir el acceso a la rueda de ejercicio durante solo una hora al día por 5 días a la semana el efecto del ejercicio, el efecto protector de esta manipulación conductual se vuelve únicamente parcial (Fig. 11). Por ejemplo, los animales inyectados intracerebroventricularmente con VEH que tuvieron acceso a ejercicio moderado mostraron un aumento en la potencia de la AOH durante la ES muy similar al de los animales control (Fig. 11), en contraste al aumento exacerbado que mostraron los animales con ejercicio *ad libitum*; indicando que a menor ejercicio menor efecto sobre la actividad hipocampal. Por otro lado, el ejercicio moderado solo previene parcialmente las alteraciones producidas por la P β A. Si bien la GSK3 β no mostró cambios significativos entre los animales inyectados con la P β A con acceso a ejercicio moderado y los animales inyectados con VEH (Fig. 12), en dichos animales el ejercicio moderado tuvo un efecto parcial sobre la inhibición de la AOH producida por la P β A, dado que la potencia de la AOH de los animales inyectados con la P β A y tratados con EX Mod fue superior en comparación con los animales inyectados con la P β A sin tratamiento (Fig. 11). Sin embargo, lo anterior no fue suficiente para prevenir por completo las alteraciones en la memoria producidas por la P β A.

El efecto parcial del ejercicio moderado contra las alteraciones producidas por la P β A correlaciona con algunas evidencias previas en donde se observa que los efectos del ejercicio en el hipocampo son dependientes de la cantidad de actividad realizada (Molteni et al., 2002; Liang et al., 2010). Por ejemplo, el ejercicio moderado promueve la diferenciación y migración neuronal en el hipocampo, pero es hasta que el ejercicio se vuelve prolongado cuando adicionalmente existe un aumento en la proliferación y la sobrevivencia neuronales (So et al., 2017). Asimismo, es hasta que el ejercicio se vuelve prolongado que existe un aumento en la cantidad de factores tróficos en el hipocampo incluyendo el BDNF y el IGF-1 (So et al., 2017). Por otro lado, también es hasta que el ejercicio se vuelve prolongado que el proceso de maduración neuronal se favorece (Patten et al., 2013) lo que repercute en que el ejercicio tenga un efecto importante en mecanismos de plasticidad neuronal como la LTP (Patten et al., 2013). En los modelos transgénicos también se han mostrado evidencias similares en relación a que el aumento en la cantidad de ejercicio correlaciona con el efecto terapéutico. Por ejemplo, el ejercicio moderado

genera un aumento transitorio en la potencia de la actividad θ al finalizar el ejercicio en animales control (Miki Stein et al., 2017), sin embargo en el modelo transgénico dicho aumento no sucede probablemente debido a que el ejercicio fue moderado (Miki Stein et al., 2017), la ausencia de efecto del ejercicio moderado sobre la actividad θ correlaciona con la persistencia de alteraciones en el proceso de memoria en dichos animales. Por el contrario, el aumento en la cantidad de ejercicio realizado correlaciona con la disminución significativa en la cantidad de P β A en un modelo transgénico de la EA (Moore et al., 2015), este efecto dependiente de la cantidad de ejercicio también aumenta la expresión de diversas enzimas encargadas de la degradación de la P β A como la enzima degradadora de la insulina (Moore et al., 2015). Los hallazgos en relación a la cantidad de ejercicio necesaria para tener un efecto terapéutico sobre las alteraciones producidas por la P β A también correlacionan con evidencias clínicas que indican que es necesario alcanzar cierta intensidad de ejercicio para tener un efecto preventivo ante el desarrollo de la EA (Hill et al., 2009).

De manera interesante para este proyecto, encontramos que el ejercicio moderado no fue capaz de prevenir la proliferación microglial ni el comportamiento depresivo producido por la P β A (Fig. 13). Esto correlaciona con evidencia en donde se muestra que el ejercicio moderado falla en prevenir la proliferación microglial en el hipocampo asociada al envejecimiento (Kohman et al., 2013). Sin embargo cuando la cantidad de ejercicio aumenta, la proliferación microglial disminuye, indicando que los efectos del ejercicio sobre la proliferación microglial podrían ser dependientes de la cantidad de ejercicio (Kohman et al., 2013). Por otro lado, si bien el ejercicio moderado es capaz de disminuir la proliferación microglial asociada a la inyección de streptozocina (Baek and Kim, 2016), en esos experimentos la cantidad de ejercicio alcanzada por los animales se encuentra alrededor del doble en comparación con los nuestros (Baek and Kim, 2016) lo que podría explicar el efecto parcial del ejercicio moderado. El efecto del ejercicio sobre la proliferación microglial también podría ir depender del fenotipo microglial, pues el ejercicio es capaz de aumentar la proliferación microglial (Ehninger and Kempermann, 2003) pero en un fenotipo microglial con características proneurogénicas (Kohman et al., 2012) que promueve la liberación de factores tróficos como el BDNF y el IGF-1 (Kohman et al., 2012). Lo anterior, nos podría indicar que mientras la P β A promueve el aumento en la proliferación microglial asociada a un proceso inflamatorio, el ejercicio podría estar generando mecanismos compensatorios a través de la proliferación microglial de tipo proneurogénico.

La combinación del tratamiento farmacológico con litio a corto plazo y el ejercicio moderado previenen las alteraciones producidas por la P β A.

A manera de resumen, los datos hasta aquí mostrados nos indican que por un lado el ejercicio de manera libre previene por completo las alteraciones producidas por la P β A en la memoria y en la AOH (Fig. 11), lo que correlaciona con la inhibición de la GSK3 β (Fig. 12). Por otro lado, nuestros datos también muestran que el tratamiento a largo plazo con litio 3 mM tiene efectos muy similares (Fig. 9) inclusive llevando los niveles de inhibición de la GSK3 β por arriba del control (Fig. 12). En conjunto, esto nos indica que ambos tratamientos son capaces de prevenir los efectos de la P β A en la memoria y en la AOH por si solos, lo que cumple con el objetivo principal de esta tesis, ya que en ambos casos el efecto terapéutico correlaciona con la inhibición de la GSK3 β (Fig. 12). Esto podría explicar el éxito, aunque sea parcial, de algunos ensayos clínicos en los que ambos tratamientos han sido aplicados para prevenir el desarrollo de la EA (Hill et al., 2009; Forlenza et al., 2011b). Sin embargo, en el caso del ejercicio, la cantidad de ejercicio necesaria para tener un efecto terapéutico va de moderada a alta (Shen and Li, 2016). Por otro lado en el caso del tratamiento con litio, la temporalidad del tratamiento para alcanzar un efecto terapéutico es prolongada (Hampel and Ewers, 2009; Forlenza et al., 2011b).

Sin embargo, si disminuimos la cantidad de ejercicio o bien en la temporalidad del tratamiento con litio, disminuyen sus efectos preventivos contra las alteraciones producidas por la P β A. Por un lado, el ejercicio moderado previene por completo la activación de la GSK3 β producida por la P β A (Fig. 12) y de manera parcial esto se ve reflejado en la AOH (Fig. 11). Sin embargo, este régimen moderado no es capaz de prevenir la proliferación microglial producida por la P β A (Fig. 13), lo que contribuiría a la presentación de un comportamiento depresivo (Fig. 13) que correlaciona con una reducción en la cantidad de ejercicio en comparación con los animales inyectados con VEH (Fig. 13). Por otro lado, el litio 3 mM previene la proliferación microglial y el comportamiento depresivo (Fig. 13), pero solo inhibe parcialmente a la GSK3 β (Fig. 12). Tomando en cuenta ambos grupos de evidencia, encontramos que la combinación de ambos tratamientos subterapéuticos es capaz de prevenir por completo las alteraciones producidas por la P β A (Fig. 14). Particularmente, encontramos que es necesaria la inhibición de la proliferación microglial por parte del litio para que los animales alcancen una cantidad de ejercicio suficiente para prevenir los efectos de la P β A sobre la AOH y subsecuentemente en la memoria (Fig. 14).

Recientemente se ha propuesto que la combinación de tratamientos conductuales y farmacológicos podrían ser la clave para prevenir las alteraciones producidas por la P β A (Herholz et al., 2013; Ströhle et al., 2015; Cummings et al., 2016), en la literatura existen pocas evidencias en donde se ha intentado la combinación del ejercicio con diversas terapias farmacológicas. Por ejemplo, en modelos no patológicos la combinación de antidepresivos con ejercicio libre aumentan la cantidad de BDNF en el hipocampo (Russo-Neustadt et al., 1999; Garza et al., 2004; Chen and Russo-Neustadt, 2007) lo que podría relacionarse con un efecto neuroprotector ante las alteraciones producidas por la P β A (Arancibia et al., 2008).

En cambio, en modelos patológicos los resultados han sido contradictorios. Por ejemplo, en un modelo canino de neurodegeneración se probó la combinación del ejercicio moderado con una dieta alta en antioxidantes (Pop et al., 2010). Dicha intervención duró 2.69 años y si bien la combinación de ambos tratamientos disminuye la cantidad de PS y P β A soluble en diferentes regiones cerebrales, no se encontraron diferencias cognitivas entre los animales control y aquellos con los tratamientos por separado o combinados (Pop et al., 2010).

Asimismo, el tratamiento durante 6 semanas de la combinación de ejercicio moderado (2 horas diarias de acceso libre) y acetilcisteína, la cual se ha caracterizado como un antioxidante (Dodd et al., 2008), no es capaz de prevenir las alteraciones en el aprendizaje y la memoria, el aumento en la producción y acumulación de P β A, el aumento en el estrés oxidativo, el aumento en la respuesta inflamatoria microglial y la pérdida sináptica en un modelo transgénico de EA que sobreexpresa la PPA y la presenilina 1 (Xu et al., 2013). Los autores de este último estudio sugieren que el pobre efecto podría ir deberse a que los animales no alcanzan la cantidad de ejercicio necesaria (Xu et al., 2013). Por otro lado, en el mismo modelo transgénico se utilizó la combinación de epicatequina, que es otro antioxidante (Iñiguez-Franco et al., 2012) con ejercicio moderado (324 metros al día), durante 4 meses, empezando a los 8 meses de edad (Zhang et al., 2016). La combinación de ambos tratamientos funciona para prevenir las alteraciones producidas por la P β A en la memoria, así como para disminuir la producción de la P β A misma y aumentar la expresión de BDNF, la fosforilación de AKT y la fosforilación inhibitoria de la GSK3 β (Zhang et al., 2016). La variable crítica detrás del efecto observado en la efectividad de ambos tratamientos combinatorios sobre las alteraciones en la memoria producidas por la P β A podría depender de la cantidad de ejercicio realizado por los animales transgénicos dado

que la cantidad de ejercicio realizada por los animales en el artículo de Zhang (2016) es significativamente mayor a la utilizada por Xu (2013). Adicionalmente, se ha caracterizado que la misma dosis de epicatequina reportada por Zhang (2016) no es capaz de prevenir las alteraciones en la memoria y en la proliferación microglial producidas por la P β A en el mismo modelo transgénico a pesar de nueve meses de tratamiento (Zeng et al., 2014), lo que nos indica que la variable clave para prevenir las alteraciones en la memoria producidas por la P β A en dicho modelo es el ejercicio.

La combinación de los tratamientos subterapéuticos caracterizados en esta tesis, no solo previene de manera diferencial los efectos de la P β A (Fig. 13), sino que también es capaz de promover cambios fisiológicos en el hipocampo, pues los animales inyectados con la P β A y tratados con la combinación de los tratamientos presentaron un aumento significativo en la potencia de la AOH después de la estimulación sensorial (Fig. 13). Este aumento en la potencia de la AOH es inclusive mayor al presentado por los animales VEH. El aumento en la potencia de la AOH podría ser la clave detrás de los beneficios cognitivos observados en los animales tratados, dado que dicha actividad es esencial para el correcto procesamiento de la memoria (McNaughton et al., 2006; Gutiérrez-Lerma et al., 2013; Ognjanovski et al., 2017) y, en los datos presentados en esta tesis, se observa una correlación entre la capacidad de aumentar la potencia hipocampal y el correcto funcionamiento del proceso de memoria. La sinergia entre los tratamientos subterapéuticos presentados a través de la activación de diversas cascadas de señalización convergentes y divergentes podrían repercutir en el aumento significativo en la potencia de la actividad hipocampal a pesar de la presencia de la P β A. Este efecto sumatorio podría involucrar la liberación de factores tróficos asociada a la regulación de los efectos proneurogénicos en la microglía (Kohman et al., 2012). Este efecto en la actividad neuronal por encima del control producido por la combinación podría deberse al aumento sostenido del BDNF producido por ambos tratamientos y la subsecuente activación de los TRK (Ferrini and De Koninck, 2013). Coincidentemente, el aumento en la liberación de BDNF es la clave de la facilitación sináptica y la LTP producida por la estimulación θ (Guo et al., 2014). Asimismo, se sabe que el BDNF aumenta la precisión y la fidelidad de los potenciales de acción en respuesta a la actividad sinusoidal en neuronas hipocampales (Fujisawa et al., 2004) y el mecanismo podría estar asociado a corrientes de sodio provocadas por la activación de los TRK (Fujisawa et al., 2004). Por otro lado, el BDNF es capaz de modular las oscilaciones gamma producidas por interneuronas (Zheng et al., 2011). Dichas oscilaciones son esenciales para el mantenimiento y coordinación de la AOS (Penley et al., 2013) y,

particularmente, para el proceso de memoria (Osipova et al., 2006; Villette et al., 2010; Lega et al., 2012; Penley et al., 2013; Zheng and Zhang, 2013). Podría ser también que el aumento en la potencia del ritmo θ en los animales no sólo tenga un efecto protector en la memoria sino también ayude a disminuir otras alteraciones producidas por la P β A. Interesantemente, conforme va avanzando la edad existe una disminución en la capacidad hipocampal de generar oscilaciones θ (Kuo et al., 2010) y recientemente se ha utilizado la estimulación a frecuencia θ como tratamiento para los pacientes que tienen deterioro cognitivo moderado (Miller et al., 2015; Vuksanović et al., 2015), así como para tratar la depresión (Li et al., 2014a; Chistyakov et al., 2015; Cheng et al., 2016). Adicionalmente, evidencia reciente indica que la estimulación rítmica de los circuitos neuronales favorece la estabilidad de la actividad de dichos circuitos (Ognjanovski et al., 2017) y dicha estimulación es capaz de reducir la activación microglial y la cantidad de la P β A, lo que genera una mejoría cognitiva en animales transgénicos con fenotipo tipo-Alzheimer (Iaccarino et al., 2016).

Por último, la combinación de los tratamientos caracterizados en esta tesis podría tener relevancia terapéutica traslacional dado que ambas estrategias pueden ser llevados a los seres humanos con mucha facilidad. Actualmente, la mayoría de los tratamientos utilizados con el objetivo de prevenir las alteraciones producidas por la P β A se centran en el desarrollo farmacológico (Cummings et al., 2016, 2017) o en estrategias de carácter conductual (Wolf et al., 2006; Shen and Li, 2016) exclusivamente. Sin embargo, el potencial terapéutico de la combinación de un tratamiento conductual y farmacológico ha sido utilizado en muy pocas ocasiones y con resultados parciales (Giordano et al., 2010; Matsuda et al., 2010; Tokuchi et al., 2016). Sin embargo, se ha propuesto que en los próximos años, la utilización de terapias combinatorias puede ser el factor determinante para prevenir el desarrollo de la EA (Herholz et al., 2013; Ströhle et al., 2015; Cummings et al., 2016), por lo que los datos presentados en esta tesis constituyen una importante evidencia del potencial terapéutico traslacional que tiene la combinación del ejercicio moderado y el litio a dosis subterapéutica para el tratamiento de patologías asociadas a la sobreexpresión de la P β A, incluyendo la EA.

Conclusiones:

- El aumento en la concentración de la P β A promueve la activación de la GSK3 β en pocos minutos y dicho efecto permanece a lo largo del tiempo (semanas).
- El tratamiento con ejercicio libre durante 3 semanas es capaz de prevenir las alteraciones producidas por la P β A en la memoria, la AOH *in vivo* y la ASH *in vitro*.
- El tratamiento con ejercicio libre durante 3 semanas previene la activación de la GSK3 β producida por la P β A.
- El tratamiento con litio a dosis alta o bien a largo plazo previene las alteraciones producidas por la P β A en la memoria, la AOH *in vivo* y la ASH *in vitro*.
- El tratamiento con litio a largo plazo previene la activación de la GSK3 β producida por la P β A.
- El tratamiento con ejercicio moderado previene parcialmente los efectos de la P β A en la AOH y previene por completo la activación de la GSK3 β producida por la P β A.
- El tratamiento con litio a corto plazo previene la proliferación microglial y el comportamiento depresivo producido por la P β A.
- La combinación del tratamiento con litio a corto plazo previene la proliferación microglial y el comportamiento depresivo permitiendo que el animal alcance la cantidad de ejercicio necesario para prevenir las alteraciones producidas por la P β A en la memoria y la AOH inhibiendo a la GSK3 β .

Referencias:

- Abbott A (2011) Dementia: a problem for our age. *Nature* 475:S2–S4 Available at: <http://www.nature.com/doi/10.1038/475S2a> [Accessed December 29, 2016].
- Adaya-Villanueva A, Ordaz B, Balleza-Tapia H, Márquez-Ramos A, Peña-Ortega F (2010) Beta-like hippocampal network activity is differentially affected by amyloid beta peptides. *Peptides* 31:1761–1766 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20558221> [Accessed May 30, 2013].
- Adlard P a, Perreau VM, Pop V, Cotman CW (2005) Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 25:4217–4221 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15858047> [Accessed May 24, 2013].
- Ahmed OJ, Mehta MR (2009) The hippocampal rate code: anatomy, physiology and theory. *Trends Neurosci* 32:329–338 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3066563&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 23, 2013].
- Ahmed OJ, Mehta MR (2012) Running speed alters the frequency of hippocampal gamma oscillations. *J Neurosci* 32:7373–7383 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3366345&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 29, 2013].
- Albert U, De Cori D, Aguglia A, Barbaro F, Lanfranco F, Bogetto F, Maina G (2013) Lithium-associated hyperparathyroidism and hypercalcaemia: A case-control cross-sectional study. *J Affect Disord* 151:786–790 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23870428> [Accessed March 9, 2018].
- Alvarado-Martínez R, Salgado-Puga K, Peña-Ortega F (2013) Amyloid beta inhibits olfactory bulb activity and the ability to smell. *PLoS One* 8:e75745 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3784413&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 29, 2014].
- Alvarez G, Muñoz-Montañó JR, Satrústegui J, Avila J, Bogónez E, Díaz-Nido J (1999) Lithium protects cultured neurons against beta-amyloid-induced neurodegeneration. *FEBS Lett* 453:260–264 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10405156>.
- Alzheimer's Disease International (2009) World Alzheimer Report.
- Amaral D, Witter M (1989) The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience* 31:571–591 Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0306452289904247> [Accessed July 21, 2014].
- Arancibia S, Silhol M, Moulière F, Meffre J, Höllinger I, Maurice T, Tapia-Arancibia L (2008) Protective effect of BDNF against beta-amyloid induced neurotoxicity in vitro and in vivo in rats. *Neurobiol Dis* 31:316–326 Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996108000995> [Accessed March 3, 2015].

- Aschenbach WG, Ho RC, Sakamoto K, Fujii N-H, Li Y, Kim Y-B, Hirshman MF, Goodyear LJ (2006) Regulation of dishevelled and beta-catenin in rat skeletal muscle: an alternative exercise-induced GSK-3beta signaling pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291:E152-8 Available at: <https://www.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpendo.00180.2005> [Accessed March 8, 2018].
- Babiloni C, Ferri R, Binetti G, Vecchio F, Frisoni GB, Lanuzza B, Miniussi C, Nobili F, Rodriguez G, Rundo F, Cassarino A, Infarinato F, Cassetta E, Salinari S, Eusebi F, Rossini PM (2009) Directionality of EEG synchronization in Alzheimer's disease subjects. *Neurobiol Aging* 30:93–102 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17573161> [Accessed January 26, 2017].
- Babiloni C, Frisoni G, Steriade M, Bresciani L, Binetti G, Del Percio C, Geroldi C, Miniussi C, Nobili F, Rodriguez G, Zappasodi F, Carfagna T, Rossini PM (2006) Frontal white matter volume and delta EEG sources negatively correlate in awake subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 117:1113–1129 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16564740> [Accessed May 30, 2013].
- Baek S-S, Kim S-H (2016) Treadmill exercise ameliorates symptoms of Alzheimer disease through suppressing microglial activation-induced apoptosis in rats. *J Exerc Rehabil* 12:526–534 Available at: <http://e-jer.org/journal/view.php?number=2013600319> [Accessed April 3, 2018].
- Ballatore C, Lee VM-Y, Trojanowski JQ (2007) Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nat Rev Neurosci* 8:663–672 Available at: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrn2194>.
- Balleza-Tapia H, Huanosta-Gutierrez A, Márquez-Ramos A, Arias N, Peña F (2010) Amyloid Oligomers Decrease Hippocampal Spontaneous Network Activity in an Age Dependent Manner. *Curr Alzheimer Res* 7:453–462 Available at: <http://www.ingentaconnect.com/content/ben/car/2010/00000007/00000005/art00009> [Accessed November 19, 2013].
- Balleza-Tapia H, Peña F (2009) Pharmacology of the intracellular pathways activated by amyloid beta protein. *Mini Rev Med Chem* 9:724–740 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19519498>.
- Barbacid M (1995) Neurotrophic factors and their receptors. *Curr Opin Cell Biol* 7:148–155 Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7612265.
- Barker GRI, Warburton EC (2011) When is the hippocampus involved in recognition memory? *J Neurosci* 31:10721–10731 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775615> [Accessed March 19, 2014].
- Bastiaansen MCM, Van Berkum JJA, Hagoort P (n.d.) Event-related theta power increases in the human EEG during online sentence processing.
- Battaglia FP, Benchenane K, Sirota A, Pennartz CM a, Wiener SI (2011) The hippocampus: hub of brain network communication for memory. *Trends Cogn Sci*

15:310–318 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21696996> [Accessed May 21, 2013].

- Bayod S, Menella I, Sanchez-Roige S, Lanza JF, Escorihuela RM, Camins A, Pallàs M, Canudas AM, Mennella I, Menella I, Sanchez-Roige S, Lanza JF, Escorihuela RM, Camins A, Pallàs M, Canudas AM (2013) Wnt pathway regulation by long-term moderate exercise in rat hippocampus. *Brain Res* 1600:111 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24183784> [Accessed November 12, 2013].
- Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W (2012) Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005–2010. *J Neuropathol Exp Neurol* 71:266–273 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3331862&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Beaulieu J-M, Gainetdinov RR, Caron MG (2009) Akt/GSK3 Signaling in the Action of Psychotropic Drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 49:327–347 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18928402> [Accessed March 27, 2018].
- Bendz H, Schön S, Attman P-O, Aurell M (2010) Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. *Kidney Int* 77:219–224 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19940841> [Accessed March 23, 2014].
- Berlau DJ, Corrada MM, Head E, Kawas CH (2009) ApoE ε2 is associated with intact cognition but increased Alzheimer pathology in the oldest old. *Neurology* 72:829–834 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255410> [Accessed January 12, 2017].
- Best PJ, Orr J (1973) Effects of Hippocampal Lesions on Passive Avoidance and Taste Aversion Conditioning. *J Neurosci* 10:193–196.
- Bhat R V, Budd Haeberlein SL, Avila J (2004) Glycogen synthase kinase 3: a drug target for CNS therapies. *J Neurochem* 89:1313–1317 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15189333> [Accessed May 30, 2013].
- Bland BH (1986) The physiology and pharmacology of hippocampal-formation theta rhythms. *Prog Neurobiol* 26:1–54.
- Bohlega SA, Al-Foghom NB (2013) Drug-induced Parkinson`s disease. A clinical review. *Neurosciences (Riyadh)* 18:215–221 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23887211> [Accessed March 9, 2018].
- Borsotto M, Cavarec L, Bouillot M, Romey G, Macciardi F, Delaye a, Nasroune M, Bastucci M, Sambucy J-L, Luan J-J, Charpagne a, Jouët V, Léger R, Lazdunski M, Cohen D, Chumakov I (2007) PP2A-Bgamma subunit and KCNQ2 K+ channels in bipolar disorder. *Pharmacogenomics J* 7:123–132 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16733521> [Accessed May 30, 2013].
- Bradley C a, Peineau S, Taghibiglou C, Nicolas CS, Whitcomb DJ, Bortolotto Z a, Kaang B-K, Cho K, Wang YT, Collingridge GL (2012) A pivotal role of GSK-3 in synaptic plasticity. *Front Mol Neurosci* 5:13 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3279748&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 24, 2013].

- Brady AO, Straight CR (2014) Muscle capacity and physical function in older women: What are the impacts of resistance training? *J Sport Heal Sci* 3:179–188 Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095254614000416> [Accessed March 9, 2018].
- Brenner R, Ulrich R, Spiker D (1986) Computerized EEG spectral analysis in elderly normal, demented and depressed subjects. *Electroencephalogr ...* Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0013469486901847> [Accessed November 19, 2013].
- Brown KM, Tracy DK (2013) Lithium: the pharmacodynamic actions of the amazing ion. *Ther Adv Psychopharmacol* 3:163–176 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3805456&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed November 7, 2013].
- Bruel-Jungerman E, Veyrac A, Dufour F, Horwood J, Laroche S, Davis S (2009) Inhibition of PI3K-Akt signaling blocks exercise-mediated enhancement of adult neurogenesis and synaptic plasticity in the dentate gyrus. Manzoni OJ, ed. *PLoS One* 4:e7901 Available at: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0007901> [Accessed May 30, 2013].
- Budni J, Feijó DP, Batista-Silva H, Garcez ML, Mina F, Belletini-Santos T, Krasilchik LR, Luz AP, Schiavo GL, Quevedo J (2017) Lithium and memantine improve spatial memory impairment and neuroinflammation induced by β -amyloid 1-42 oligomers in rats. *Neurobiol Learn Mem* 141:84–92 Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074742716303148> [Accessed July 11, 2017].
- Buford TW, Lott DJ, Marzetti E, Wohlgemuth SE, Vandenborne K, Pahor M, Leeuwenburgh C, Manini TM (2012) Age-related differences in lower extremity tissue compartments and associations with physical function in older adults. *Exp Gerontol* 47:38–44 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22015325> [Accessed March 11, 2018].
- Burr DB (1997) Muscle Strength, Bone Mass, and Age-Related Bone Loss. *J Bone Miner Res* 12:1547–1551 Available at: <http://doi.wiley.com/10.1359/jbmr.1997.12.10.1547> [Accessed March 11, 2018].
- Buzsáki G (2002) Theta Oscillations in the Hippocampus. *Neuron* 33:325–340 Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089662730200586X>.
- Buzsáki G, Anastassiou C a, Koch C (2012) The origin of extracellular fields and currents-- EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat Rev Neurosci* 13:407–420 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22595786> [Accessed May 21, 2013].
- Buzsáki G, Buhl DL, Harris KD, Csicsvari J, Czéh B, Morozov a (2003) Hippocampal network patterns of activity in the mouse. *Neuroscience* 116:201–211 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535953>.
- Buzsáki G, Leung LW, Vanderwolf CH (1983) Cellular bases of hippocampal EEG in the behaving rat. *Brain Res* 287:139–171 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6357356>.

- Caccamo A, Oddo S, Tran LX, LaFerla FM (2007) Lithium Reduces Tau Phosphorylation but Not A β or Working Memory Deficits in a Transgenic Model with Both Plaques and Tangles. *Am J Pathol* 170:1669–1675 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17456772> [Accessed July 11, 2017].
- Cade JFJ (1949) Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 2:349–352 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18142718> [Accessed August 17, 2017].
- Caillé I, Allinquant B, Dupont E, Bouillot C, Langer A, Müller U, Prochiantz A (2004) Soluble form of amyloid precursor protein regulates proliferation of progenitors in the adult subventricular zone. *Development* 131:2173–2181 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15073156> [Accessed May 14, 2014].
- Carro E, Nuñez A, Busiguina S, Torres-Aleman I (2000) Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *J Neurosci* 20:2926–2933 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10751445> [Accessed May 7, 2015].
- Caselli RJ, Beach TG, Yaari R, Reiman EM (2006) Alzheimer's Disease A Century Later. *J Clin Psychiatry* 67:1784–1800 Available at: <http://article.psychiatrist.com/?ContentType=START&ID=10002817>.
- Cassilhas RC, Lee KS, Fernandes J, Oliveira MGM, Tufik S, Meeusen R, de Mello MT (2012) Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. *Neuroscience* 202:309–317 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22155655> [Accessed March 21, 2014].
- Cetinkaya C, Sisman AR, Kiray M, Camsari UM, Gencoglu C, Baykara B, Aksu I, Uysal N (2013) Positive effects of aerobic exercise on learning and memory functioning, which correlate with hippocampal IGF-1 increase in adolescent rats. *Neurosci Lett* 549:177–181 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23792196> [Accessed March 25, 2014].
- Chasseigneaux S, Allinquant B (2012) Functions of A β , sAPP α and sAPP β : similarities and differences. *J Neurochem* 120 Suppl:99–108 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22150401> [Accessed May 24, 2013].
- Chen G, Rajkowska G, Du F, Seraji-Bozorgzad N, Manji HK (2000) Enhancement of hippocampal neurogenesis by lithium. *J Neurochem* 75:1729–1734 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10987856>.
- Chen MJ, Russo-Neustadt AA (2005) Exercise activates the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Brain Res Mol Brain Res* 135:181–193 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15857681> [Accessed May 30, 2013].
- Chen MJ, Russo-Neustadt A a (2007) Running exercise- and antidepressant-induced increases in growth and survival-associated signaling molecules are IGF-dependent. *Growth Factors* 25:118–131 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17852404> [Accessed April 5, 2014].
- Chen X, Lin R, Chang L, Xu S, Wei X, Zhang J, Wang C, Anwyl R, Wang Q (2013) Enhancement of long-term depression by soluble amyloid β protein in rat hippocampus is mediated by metabotropic glutamate receptor and involves activation

of p38MAPK, STEP and caspase-3. *Neuroscience* 253:435–443.

- Chen Z, Resnik E, McFarland JM, Sakmann B, Mehta MR (2011) Speed controls the amplitude and timing of the Hippocampal Gamma rhythm. *PLoS One* 6:e21408.
- Cheng CM, Juan CH, Chen MH, Chang CF, Lu HJ, Su TP, Lee YC, Li CT (2016) Different forms of prefrontal theta burst stimulation for executive function of medication-resistant depression: Evidence from a randomized sham-controlled study. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 66:35–40 Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278584615300610> [Accessed August 8, 2017].
- Chermat R, Thierry B, Mico JA, Steru L, Simon P (1986) Adaptation of the tail suspension test to the rat. *J Pharmacol* 17:348–350 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3795979> [Accessed June 19, 2017].
- Chistyakov A V., Kreinin B, Marmor S, Kaplan B, Khatib A, Darawsheh N, Koren D, Zaaroor M, Klein E (2015) Preliminary assessment of the therapeutic efficacy of continuous theta-burst magnetic stimulation (cTBS) in major depression: A double-blind sham-controlled study. *J Affect Disord* 170:225–259 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25261629> [Accessed August 8, 2017].
- Choong E, Bondolfi G, Etter M, Jermann F, Aubry J-M, Bartolomei J, Gholam-Rezaee M, Eap CB (2012) Psychotropic drug-induced weight gain and other metabolic complications in a Swiss psychiatric population. *J Psychiatr Res* 46:540–548 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22316639> [Accessed March 9, 2018].
- Chuang D-M, Wang Z, Chiu C-T (2011) GSK-3 as a Target for Lithium-Induced Neuroprotection Against Excitotoxicity in Neuronal Cultures and Animal Models of Ischemic Stroke. *Front Mol Neurosci* 4:15 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3152742&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 30, 2013].
- Cirrito JR, Yamada KA, Finn MB, Sloviter RS, Bales KR, May PC, Schoepp DD, Paul SM, Menerick S, Holtzman DM (2005) Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-beta levels in vivo. *Neuron* 48:913–922 Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627305009396> [Accessed May 22, 2013].
- Coben LA, Danziger W, Storandt M (1985) A longitudinal EEG study of mild senile dementia of Alzheimer type: changes at 1 year and at 2.5 years. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 61:101–112 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2410219> [Accessed January 26, 2017].
- Coben L, Danziger W, Berg L (1983) Frequency analysis of the resting awake EEG in mild senile dementia of Alzheimer type. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 55:372–380 Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0013469483901244> [Accessed November 19, 2013].
- Cogan D, Reeves J (1979) Passive avoidance learning in hippocampectomized rats under different shock and intertrial interval conditions. *Physiol Behav* 22:1115–1121 Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/003193847990266X>

[Accessed November 19, 2013].

Cohen-Mansfield J, Marx MS, Guralnik JM (2003) Motivators and Barriers to Exercise in an Older Community-Dwelling Population. *J Aging Phys Act* 11:242–253 Available at: <http://journals.humankinetics.com/doi/10.1123/japa.11.2.242> [Accessed March 9, 2018].

Cohen P, Goedert M (2004) GSK3 inhibitors: development and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov* 3:479–487 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173837> [Accessed June 26, 2015].

Cole GM, Frautschy SA (2007) The role of insulin and neurotrophic factor signaling in brain aging and Alzheimer's Disease. *Exp Gerontol* 42:10–21 Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0531556506002737#bib53> [Accessed January 11, 2018].

Collin RWJ, van Strien D, Leunissen J a M, Martens GJM (2004) Identification and expression of the first nonmammalian amyloid-beta precursor-like protein APLP2 in the amphibian *Xenopus laevis*. *Eur J Biochem* 271:1906–1912 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15128300> [Accessed May 14, 2014].

Colom L, Castañeda M, Bañuelos C (2010) Medial septal β -amyloid 1-40 injections alter septo-hippocampal anatomy and function. *Neurobiol ...* 31:46–57 Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197458008001541> [Accessed November 19, 2013].

Conrad LCA, Leonard CM, Pfaff DW (1974) Connections of the median and dorsal raphe nuclei in the rat: An autoradiographic and degeneration study. *J Comp Neurol* 156:179–205 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4419253> [Accessed January 29, 2017].

Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA (1993) Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261:921–923 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8346443> [Accessed January 6, 2017].

Cotman C, Berchtold N, Christie L (2007) Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 30:464–472 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17765329> [Accessed November 19, 2013].

Crews L, Masliah E (2010) Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 19:R12-20 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2875049&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 23, 2013].

Cryan JF, Mombereau C, Vassout A (2005) The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: Review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neurosci Biobehav Rev* 29:571–625 Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763405000382> [Accessed June 19, 2017].

Crystal H, Dickson D, Fuld P, Masur D, Scott R, Mehler M, Masdeu J, Kawas C, Aronson

- M, Wolfson L (1988) Clinico-pathologic studies in dementia: nondemented subjects with pathologically confirmed Alzheimer's disease. *Neurology* 38:1682–1687 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3185902> [Accessed January 12, 2017].
- Csicsvari J, Jamieson B, Wise KD, Buzsáki G (2003) Mechanisms of gamma oscillations in the hippocampus of the behaving rat. *Neuron* 37:311–322 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12546825>.
- Cummings J, Aisen PS, DuBois B, Frölich L, Jack CR, Jones RW, Morris JC, Raskin J, Dowsett SA, Scheltens P (2016) Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025. *Alzheimers Res Ther* 8:39 Available at: <http://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-016-0207-9> [Accessed February 23, 2018].
- Cummings J, Lee G, Mortsdorf T, Ritter A, Zhong K (2017) Alzheimer's disease drug development pipeline: 2017. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv* 3:367–384 Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352873717300379> [Accessed February 23, 2018].
- Cyarto E V, Cox KL, Almeida OP, Flicker L, Ames D, Byrne G, Hill KD, Beer CD, LoGiudice D, Appadurai K, Irish M, Renehan E, Lautenschlager NT (2010) The fitness for the Ageing Brain Study II (FABS II): protocol for a randomized controlled clinical trial evaluating the effect of physical activity on cognitive function in patients with Alzheimer's disease. *Trials* 11:120 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3016362&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 30, 2013].
- Davies EJ, Moxham T, Rees K, Singh S, Coats AJS, Ebrahim S, Lough F, Taylor RS (2010) Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 12:706–715 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20494922> [Accessed November 23, 2017].
- Davis JC, Robertson MC, Ashe MC, Liu-Ambrose T, Khan KM, Marra CA (2010) International comparison of cost of falls in older adults living in the community: a systematic review. *Osteoporos Int* 21:1295–1306 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20195846> [Accessed March 11, 2018].
- De Montigny A, Elhiri I, Allyson J, Cyr M, Massicotte G (2013) NMDA reduces Tau phosphorylation in rat hippocampal slices by targeting NR2A receptors, GSK3 β , and PKC activities. *Neural Plast* 2013.
- De Montigny C, Grunberg F, Mayer A, Deschenes JP (1981) Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. *Br J Psychiatry* 138 Available at: <http://bjp.rcpsych.org/content/138/3/252.short> [Accessed August 17, 2017].
- Deane R et al. (2003) RAGE mediates amyloid- β peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. *Nat Med* 9:907–913 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12808450> [Accessed January 29, 2017].
- Devanand DP, Pradhaban G, Liu X, Khandji a, De Santi S, Segal S, Rusinek H, Pelton GH, Honig LS, Mayeux R, Stern Y, Tabert MH, de Leon MJ (2007) Hippocampal and

- entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. *Neurology* 68:828–836 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17353470>.
- Deweere B, Lehericy S, Pillon B, Baulac M, Chiras J, Marsault C, Agid Y, Dubois B (1995) Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58:590–597 Available at: <http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.58.5.590>.
- Dickson DW, Crystal HA, Mattiace LA, Masur DM, Blau AD, Davies P, Yen SH, Aronson MK (1992) Identification of normal and pathological aging in prospectively studied nondemented elderly humans. *Neurobiol Aging* 13:179–189.
- Dineley KT, Bell K a, Bui D, Sweatt JD (2002) beta -Amyloid peptide activates alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors expressed in *Xenopus oocytes*. *J Biol Chem* 277:25056–25061 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11983690> [Accessed May 30, 2013].
- Dodd S, Dean O, Copolov DL, Malhi GS, Berk M (2008) N-acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility. *Expert Opin Biol Ther* 8:1955–1962 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18990082> [Accessed April 3, 2018].
- Dong H, Zhang X, Dai X, Lu S, Gui B, Jin W, Zhang S, Zhang S, Qian Y (2014) Lithium ameliorates lipopolysaccharide-induced microglial activation via inhibition of toll-like receptor 4 expression by activating the PI3K/Akt/FoxO1 pathway. *J Neuroinflammation* 11:140 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25115727> [Accessed August 8, 2017].
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P (2007) Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 6:734–746 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17616482> [Accessed May 22, 2013].
- Ehninger D, Kempermann G (2003) Regional effects of wheel running and environmental enrichment on cell genesis and microglia proliferation in the adult murine neocortex. *Cereb Cortex* 13:845–851 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853371> [Accessed April 3, 2018].
- Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kim JS, Heo S, Alves H, White SM, Wojcicki TR, Mailey E, Vieira VJ, Martin SA, Pence BD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF (2011) Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:3017–3022 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21282661> [Accessed November 23, 2017].
- Fang ZH, Lee CH, Seo MK, Cho H, Lee JG, Lee BJ, Park SW, Kim YH (2013) Effect of treadmill exercise on the BDNF-mediated pathway in the hippocampus of stressed rats. *Neurosci Res* 76:187–194 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23665137> [Accessed December 3, 2013].
- Fava M, Rosenbaum JF, McGrath PJ, Stewart JW, Amsterdam JD, Quitkin FM (1994) Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind, controlled study. *Am J Psychiatry* 151:1372–1374

- Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8067495> [Accessed August 17, 2017].
- Ferrini F, De Koninck Y (2013) Microglia control neuronal network excitability via BDNF signalling. *Neural Plast* 2013.
- Fița I, Enciu A, Stănoiu B (2011) New insights on Alzheimer's disease diagnostic. *Rom J Morphol ...* 52:975–979 Available at: <http://www.rjme.ro/RJME/resources/files/521311975979.pdf> [Accessed November 19, 2013].
- Flood JF, Morley JE, Roberts E (1991) Amnestic effects in mice of four synthetic peptides homologous to amyloid beta protein from patients with Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci* 88:3363–3366.
- Foley TR, Armstrong EJ, Waldo SW (2016) Contemporary evaluation and management of lower extremity peripheral artery disease. *Heart* 102:1436–1441 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27250215> [Accessed November 23, 2017].
- Forlenza O V., Diniz BS, Radanovic M, Santos FS, Talib LL, Gattaz WF (2011a) Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnestic mild cognitive impairment: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 198:351–356 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21525519> [Accessed July 11, 2017].
- Forlenza O V., Spink JM, Dayanandan R, Anderton BH, Olesen OF, Lovestone S (2000) Muscarinic agonists reduce tau phosphorylation in non-neuronal cells via GSK-3 β inhibition and in neurons. *J Neural Transm* 107:1201–1212 Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s007020070034> [Accessed July 11, 2017].
- Forlenza O V, Diniz BS, Radanovic M, Santos FS, Talib LL, Gattaz WF (2011b) Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnestic mild cognitive impairment: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 198:351–356 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21525519> [Accessed May 24, 2013].
- Foster PP, Rosenblatt KP, Kuljiš RO (2011) Exercise-induced cognitive plasticity, implications for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Front Neurol* 2:28 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3092070&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed April 28, 2014].
- Fox N, Warrington E (1996) Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease A longitudinal MRI study. *Brain*:2001–2007 Available at: <http://brain.oxfordjournals.org/content/119/6/2001.short> [Accessed November 19, 2013].
- Frasca G, Carbonaro V, Merlo S, Copani A, Sortino MA (2008) Integrins mediate beta-amyloid-induced cell-cycle activation and neuronal death. *J Neurosci Res* 86:350–355 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17828768> [Accessed May 26, 2015].
- Freland L, Beaulieu J-M (2012) Inhibition of GSK3 by lithium, from single molecules to signaling networks. *Front Mol Neurosci* 5:14 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3282483&tool=pmcentrez&>

rendertype=abstract [Accessed May 30, 2013].

- Freund T, Buzsáki G (1996) Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus* 470 Available at: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1996\)6:4%3C347::AID-HIPO1%3E3.0.CO;2-I/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1098-1063(1996)6:4%3C347::AID-HIPO1%3E3.0.CO;2-I/abstract) [Accessed November 19, 2013].
- Freund TF, Antal M (1988) GABA-containing neurons in the septum control inhibitory interneurons in the hippocampus. *Nature* 336:170–173 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3185735> [Accessed January 29, 2017].
- Fujimura N, Tanaka E, Yamamoto S, Shigemori M, Higashi H (1997) Contribution of ATP-Sensitive Potassium Channels to Hypoxic Hyperpolarization in Rat Hippocampal CA1 Neurons In Vitro. *J Neurophysiol* 77:378–385 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9120578> [Accessed March 28, 2018].
- Fujisawa S, Yamada MK, Nishiyama N, Matsuki N, Ikegaya Y (2004) BDNF Boosts Spike Fidelity in Chaotic Neural Oscillations. *Biophys J* 86:1820–1828 Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006349504742496> [Accessed April 4, 2018].
- Gahr M, Freudenmann R, Connemann B, Keller F, Schönfeldt-Lecuona C (2013) Nephrotoxizität und Langzeitbehandlung mit Lithium. *Psychiatr Prax* 41:15–22 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24089323> [Accessed March 9, 2018].
- García-Mesa Y, López-Ramos JC, Giménez-Llort L, Revilla S, Guerra R, Gruart A, Laferla FM, Cristòfol R, Delgado-García JM, Sanfeliu C (2011) Physical exercise protects against Alzheimer’s disease in 3xTg-AD mice. *J Alzheimer’s Dis* 24:421–454.
- Garcia ML, Cleveland DW (2001) Going new places using an old MAP: tau, microtubules and human neurodegenerative disease. *Curr Opin Cell Biol* 13:41–48 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11163132> [Accessed January 6, 2017].
- Garrido JJ, Simón D, Varea O, Wandosell F (2007) GSK3 alpha and GSK3 beta are necessary for axon formation. *FEBS Lett* 581:1579–1586 Available at: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.febslet.2007.03.018> [Accessed July 11, 2017].
- Garza AA, Ha TG, Garcia C, Chen MJ, Russo-Neustadt AA (2004) Exercise, antidepressant treatment, and BDNF mRNA expression in the aging brain. *Pharmacol Biochem Behav* 77:209–220 Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305703003472> [Accessed April 3, 2018].
- Gasbarri A, Sulli A, Packard MG (1997) The dopaminergic mesencephalic projections to the hippocampal formation in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 21:1–22 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9075256> [Accessed January 29, 2017].
- Georgievska B, Sandin J, Doherty J, Mörtberg A, Neelissen J, Andersson A, Gruber S, Nilsson Y, Schött P, Arvidsson PI, Hellberg S, Osswald G, Berg S, Fälting J, Bhat R V. (2013) AZD1080, a novel GSK3 inhibitor, rescues synaptic plasticity deficits in rodent brain and exhibits peripheral target engagement in humans. *J Neurochem*

125:446–456.

Gevins a, Smith ME, McEvoy L, Yu D (1997) High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: effects of task difficulty, type of processing, and practice. *Cereb Cortex* 7:374–385 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9177767>.

Ghiso J, Rostagno A, Gardella JE, Liem L, Gorevic PD, Frangione B (1992) A 109-amino-acid C-terminal fragment of Alzheimer's-disease amyloid precursor protein contains a sequence, -RHDS-, that promotes cell adhesion. *Biochem J* 288 (Pt 3:1053–1059).

Ghosh AK, Brindisi M, Tang J (2012) Developing β -secretase inhibitors for treatment of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 120 Suppl:71–83 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3276244&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 14, 2014].

Giordano M, Dominguez LJ, Vitrano T, Curatolo M, Ferlisi A, Di Prima A, Belvedere M, Barbagallo M (2010) Combination of intensive cognitive rehabilitation and donepezil therapy in Alzheimer's disease (AD). *Arch Gerontol Geriatr* 51:245–249 Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016749430900288X> [Accessed March 21, 2018].

Giuffrida ML, Caraci F, Pignataro B, Cataldo S, De Bona P, Bruno V, Molinaro G, Pappalardo G, Messina A, Palmigiano A, Garozzo D, Nicoletti F, Rizzarelli E, Copani A (2009) Beta-amyloid monomers are neuroprotective. *J Neurosci* 29:10582–10587 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19710311> [Accessed May 1, 2014].

Givens B (1995) Low Doses of Ethanol Impair Spatial Working Memory and Reduce Hippocampal Theta Activity. *Alcohol Clin Exp Res* 19:763–767 Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1530-0277.1995.tb01580.x> [Accessed February 6, 2017].

Gleeson M, McFarlin B, Flynn M (2006) Exercise and Toll-like receptors. *Exerc Immunol Rev* 12:34–53 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17201071> [Accessed August 8, 2017].

Glenner G, Wong C (1984) Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res ...* 120:885–890 Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X84801904> [Accessed November 19, 2013].

Goldman WP, Price JL, Storandt M, Grant EA, McKeel DW, Rubin EH, Morris JC (2001) Absence of cognitive impairment or decline in preclinical Alzheimer's disease. *Neurology* 56:361–367 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11171902> [Accessed January 12, 2017].

Gomes RJ, de Oliveira CAM, Ribeiro C, Mota CSDA, Moura LP, Tognoli LMMC, Leme JACDA, Luciano E, de Mello MAR (2009) Effects of exercise training on hippocampus concentrations of insulin and IGF-1 in diabetic rats. *Hippocampus* 19:981–987 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19437499> [Accessed April 10, 2014].

- Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz A V, Simonsick EM, Tylavsky FA, Visser M, Newman AB (2006) The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61:1059–1064 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17077199> [Accessed March 11, 2018].
- Goutagny R, Gu N, Cavanagh C, Jackson J, Chabot J-G, Quirion R, Krantic S, Williams S (2013) Alterations in hippocampal network oscillations and theta-gamma coupling arise before A β overproduction in a mouse model of Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci* 37:1896–1902 Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/ejn.12233> [Accessed July 10, 2017].
- Goutagny R, Jackson J, Williams S (2009) Self-generated theta oscillations in the hippocampus. *Nat Neurosci* 12:1491–1493 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19881503> [Accessed May 22, 2013].
- Grandjean EM, Aubry J-M (2009) Lithium: Updated Human Knowledge Using an Evidence-Based Approach. *CNS Drugs* 23:397–418 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19453201> [Accessed March 9, 2018].
- Gross ER, Hsu AK, Gross GJ (2007) GSK3beta inhibition and K(ATP) channel opening mediate acute opioid-induced cardioprotection at reperfusion. *Basic Res Cardiol* 102:341–349 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17450314> [Accessed May 30, 2013].
- Guerreiro RJ, Hardy J (2011) Alzheimer's disease genetics: lessons to improve disease modelling. *Biochem Soc Trans* 39:910–916 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21787322> [Accessed May 30, 2013].
- Güntert A, Döbeli H, Bohrmann B (2006) High sensitivity analysis of amyloid-beta peptide composition in amyloid deposits from human and PS2APP mouse brain. *Neuroscience* 143:461–475 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008022> [Accessed January 6, 2017].
- Guo Q, Wang Z, Li H, Wiese M, Zheng H (2012) APP physiological and pathophysiological functions: insights from animal models. *Cell Res* 22:78–89 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3351924&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 24, 2013].
- Guo W, Ji Y, Wang S, Sun Y, Lu B (2014) Neuronal activity alters BDNF-TrkB signaling kinetics and downstream functions. *J Cell Sci* 127:2249–2260 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24634513> [Accessed April 4, 2018].
- Gurley C, Nichols J, Liu S, Phulwani NK, Esen N, Kielian T (2008) Microglia and Astrocyte Activation by Toll-Like Receptor Ligands: Modulation by PPAR-gamma Agonists. *PPAR Res* 2008:453120 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18584038> [Accessed April 4, 2018].
- Gutiérrez-Lerma AI, Ordaz B, Peña-Ortega F (2013) Amyloid beta peptides differentially affect hippocampal theta rhythms in vitro. *Int J Pept* 2013.
- Haar E ter, Coll J, Austen D (2001) Structure of GSK3 β reveals a primed phosphorylation mechanism. *Nat Struct Mol* 269:593–596 Available at:

- http://www.nature.com/nsmb/journal/v8/n7/abs/nsb0701_593.html [Accessed November 19, 2013].
- Haass C, Selkoe DJ (2007) Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:101–112 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17245412> [Accessed May 21, 2013].
- Hall SE, Hendrie D V. (2003) A prospective study of the costs of falls in older adults living in the community. *Aust N Z J Public Health* 27:343–351 Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1467-842X.2003.tb00405.x> [Accessed March 11, 2018].
- Hamer M, Chida Y (2009) Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med* 39:3 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18570697> [Accessed November 23, 2017].
- Hampel H, Ewers M (2009) Lithium trial in Alzheimer's disease: a randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter 10-week study. *J Clin psychiatry*:923–932 Available at: http://forschungsreferat.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/gerontopsychiatrie/pdf/2009_Hampel_Lithium_trial_in_AD.pdf [Accessed May 30, 2013].
- Hampel H, Ewers M, Bürger K, Annas P, Mörtberg A, Bogstedt A, Frölich L, Schröder J, Schönknecht P, Riepe MW, Kraft I, Gasser T, Leyhe T, Möller H-J, Kurz A, Basun H (2009) Lithium trial in Alzheimer's disease: a randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter 10-week study. *J Clin Psychiatry* 70:922–931 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19573486> [Accessed July 11, 2017].
- Hanada Y, Hallworth NE, Szgatti TL, Scarlett D, Bland BH (1999) Distribution and analysis of hippocampal theta-related cells in the pontine region of the urethane-anesthetized rat. *Hippocampus* 9:288–302 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10401643>.
- Hanks SK, Hunter T (1995) Protein kinases 6. The eukaryotic protein kinase superfamily: kinase (catalytic) domain structure and classification. *FASEB J* 9:576–596 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7768349> [Accessed March 16, 2017].
- Harigaya Y, Tomidokoro Y, Ikeda M, Sasaki A, Kawarabayashi T, Matsubara E, Kanai M, Saido TC, Younkin SG, Shoji M (2006) Type-specific evolution of amyloid plaque and angiopathy in APPsw mice. *Neurosci Lett* 395:37–41.
- Haroutunian V, Schnaider-Beeri M, Schmeidler J, Wysocki M, Purohit DP, Perl DP, Libow LS, Lesser GT, Maroukian M, Grossman HT (2008) Role of the neuropathology of Alzheimer disease in dementia in the oldest-old. *Arch Neurol* 65:1211–1217 Available at: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.65.9.1211> [Accessed January 12, 2017].
- Hartigan JA, Xiong WC, Johnson G V (2001) Glycogen synthase kinase 3beta is tyrosine phosphorylated by PYK2. *Biochem Biophys Res Commun* 284:485–489.
- Hasselmo M (2012) How we remember: Brain mechanisms of episodic memory. Available at: <http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=840901287840791;res=IELLCC> [Accessed November 19, 2013].

- Hasselmo ME, Stern CE (2014) Theta rhythm and the encoding and retrieval of space and time. *Neuroimage* 85 Pt 2:656–666 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23774394> [Accessed February 6, 2017].
- He P, Zhong Z, Lindholm K, Berning L, Lee W, Lemere C, Staufenbiel M, Li R, Shen Y (2007) Deletion of tumor necrosis factor death receptor inhibits amyloid beta generation and prevents learning and memory deficits in Alzheimer's mice. *J Cell Biol* 178:829–841 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17724122> [Accessed January 29, 2017].
- Hebert L, Scherr P, Bienias J (2003) Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch ...* 60 Available at: <http://archneur.ama-assn.org/cgi/reprint/60/8/1119.pdf> [Accessed November 19, 2013].
- Herholz SC, Herholz RS, Herholz K (2013) Non-pharmacological interventions and neuroplasticity in early stage Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 13:1235–1245 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24134650> [Accessed June 27, 2017].
- Hernández F, de Barreda EG, Fuster-Matanzo A, Goñi-Oliver P, Lucas JJ, Avila J (2009) The role of GSK3 in Alzheimer disease. *Brain Res Bull* 80:248–250 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19477245> [Accessed May 30, 2013].
- Hernandez F, Lucas JJ, Avila J (2013) GSK3 and tau: two convergence points in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 33 Suppl 1:S141-4 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22710914> [Accessed April 9, 2014].
- Hill KD, LoGiudice D, Lautenschlager NT, Said CM, Dodd KJ, Suttanon P (2009) Effectiveness of balance training exercise in people with mild to moderate severity Alzheimer's disease: protocol for a randomised trial. *BMC Geriatr* 9:29 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2722658&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 30, 2013].
- Hoeflich KP, Luo J, Rubie EA, Tsao M-S, Jin O, Woodgett JR (2000) Requirement for glycogen synthase kinase-3beta in cell survival and NF-kappaB activation. *Nature* 406:86–90 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10894547> [Accessed April 24, 2017].
- Holtzman D, John C, Goate A (2011) Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Sci Transl Med* 3 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3130546/> [Accessed November 19, 2013].
- Hong S, Beja-Glasser VF, Nfonoyim BM, Frouin A, Li S, Ramakrishnan S, Merry KM, Shi Q, Rosenthal A, Barres BA, Lemere CA, Selkoe DJ, Stevens B (2016) Complement and microglia mediate early synapse loss in Alzheimer mouse models. *Science* 352:712–716 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27033548> [Accessed April 4, 2018].
- Hooper C, Killick R, Lovestone S (2008) The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 104:1433–1439 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3073119&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 30, 2013].

- Hsai AY, Masliah E, McConlogue L, Yu G-Q, Tatsuno G, Hu K, Kholodenko D, Malenka RC, Nicoll RA, Mucke L (1999) Plaque-independent disruption of neural circuits in Alzheimer's disease mouse models. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:3228–3233 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10077666> [Accessed January 12, 2017].
- Hu S, Ying Z, Gomez-Pinilla F, Frautschy SA (2009) Exercise can increase small heat shock proteins (sHSP) and pre- and post-synaptic proteins in the hippocampus. *Brain Res* 1249:191–201 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19014914> [Accessed March 8, 2018].
- Hussain SR, Macaluso A, Pearson SJ (2016) High-Intensity Interval Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training in the Prevention/Management of Cardiovascular Disease. *Cardiol Rev* 24:273–281 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27548688> [Accessed November 23, 2017].
- Iaccarino HF, Singer AC, Martorell AJ, Rudenko A, Gao F, Gillingham TZ, Mathys H, Seo J, Kritskiy O, Abdurrob F, Adaikkan C, Canter RG, Rueda R, Brown EN, Boyden ES, Tsai L-H (2016) Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia. *Nature* 540:230–235 Available at: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature20587> [Accessed August 8, 2017].
- Intlekofer KA, Cotman CW (2013) Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 57:47–55 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22750524> [Accessed March 26, 2014].
- Iñiguez-Franco F, Soto-Valdez H, Peralta E, Ayala-Zavala JF, Auras R, Gámez-Meza N (2012) Antioxidant Activity and Diffusion of Catechin and Epicatechin from Antioxidant Active Films Made of Poly(L-lactic acid). *J Agric Food Chem* 60:6515–6523 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22681400> [Accessed April 3, 2018].
- Iribarren P, Zhou Y, Hu J, Le Y, Wang JM (2005) Role of Formyl Peptide Receptor-Like 1 (FRL1/FPR2) in Mononuclear Phagocyte Responses in Alzheimer Disease. *Immunol Res* 31:165–176 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15888909> [Accessed January 29, 2017].
- Isla AG (2013) Efecto de la proteína beta amiloide sobre la actividad hipocampal inducida por agonistas colinérgicos.
- Isla AG, Vázquez-Cuevas FG, Peña-Ortega F (2016) Exercise Prevents Amyloid- β -Induced Hippocampal Network Disruption by Inhibiting GSK3 β Activation. Krantic S, ed. *J Alzheimers Dis* 52:333–343 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27003207> [Accessed March 24, 2016].
- James TF, Nenov MN, Wildburger NC, Lichti CF, Luisi J, Vergara F, Panova-Electronova NI, Nilsson CL, Rudra JS, Green TA, Labate D, Laezza F (2015) The Nav1.2 channel is regulated by GSK3. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj* 1850:832–844 Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304416515000318> [Accessed April 24, 2017].
- Jeong J (2004) EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 115:1490–1505 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15203050> [Accessed May 30, 2013].

- Jiang L, Kosenko A, Yu C, Huang L, Li X, Hoshi N (2015) Activation of m1 muscarinic acetylcholine receptor induces surface transport of KCNQ channels through a CRMP-2-mediated pathway. *J Cell Sci* 128:4235–4245 Available at: <http://jcs.biologists.org/cgi/doi/10.1242/jcs.175547> [Accessed March 27, 2018].
- Johnston D, Amaral DG (2004) Hippocampus. In: *The Synaptic Organization of the Brain*, pp 455–498. Oxford University Press. Available at: <http://www.oxfordscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780195159561.001.1/acprof-9780195159561-chapter-11> [Accessed January 29, 2017].
- Jones MW, Wilson M a (2005) Theta rhythms coordinate hippocampal-prefrontal interactions in a spatial memory task. *PLoS Biol* 3:e402 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1283536&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 22, 2013].
- Jope RS (1999) Anti-bipolar therapy: mechanism of action of lithium. *Mol Psychiatry* 4:117–128 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10208444> [Accessed March 9, 2018].
- Jr AA, Castro A, Moreira E (2011) Bouts of mild-intensity physical exercise improve spatial learning and memory in aging rats: involvement of hippocampal plasticity via AKT, CREB and BDNF signaling. *Mech ageing ...* 132:560–567 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21983475> [Accessed November 19, 2013].
- Kahana MJ, Seelig D, Madsen JR (2001) Theta returns. *Curr Opin Neurobiol* 11:739–744 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11741027>.
- Kalweit AN, Yang H, Colitti-Klausnitzer J, Fülöp L, Bozsó Z, Penke B, Manahan-Vaughan D (2015) Acute intracerebral treatment with amyloid-beta (1-42) alters the profile of neuronal oscillations that accompany LTP induction and results in impaired LTP in freely behaving rats. *Front Behav Neurosci* 9:103 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4422036&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Kamenetz F, Tomita T, Hsieh H (2003) APP processing and synaptic function. *Neuron* 37:925–937 Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627303001247> [Accessed November 19, 2013].
- Kandalepas PC, Vassar R (2012) Identification and biology of β -secretase. *J Neurochem* 120 Suppl:55–61 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22122287> [Accessed May 30, 2013].
- Kapfhamer D, Berger KH, Hopf FW, Seif T, Kharazia V, Bonci A, Heberlein U (2010) Protein Phosphatase 2a and glycogen synthase kinase 3 signaling modulate prepulse inhibition of the acoustic startle response by altering cortical M-Type potassium channel activity. *J Neurosci* 30:8830–8840 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592205> [Accessed May 30, 2013].
- Karsten SL, Geschwind DH (2005) Exercise your amyloid. *Cell* 120:572–574 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15766520> [Accessed January 9, 2017].
- Kayed R, Head E, Thompson JL, McIntire TM, Milton SC, Cotman CW, Glabe CG,

- Konnerth A, Garaschuk O (2003) Common structure of soluble amyloid oligomers implies common mechanism of pathogenesis. *Science* 300:486–489 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12702875> [Accessed March 15, 2018].
- Khan MS, Ali T, Abid MN, Jo MH, Khan A, Kim MW, Yoon GH, Cheon EW, Rehman SU, Kim MO (2017) Lithium ameliorates lipopolysaccharide-induced neurotoxicity in the cortex and hippocampus of the adult rat brain. *Neurochem Int* 108:343–354 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28511952> [Accessed August 8, 2017].
- Kidd M (1963) Paired Helical Filaments in Electron Microscopy of Alzheimer's Disease. *Nature* 197:192–193 Available at: <http://www.nature.com/doi/10.1038/197192b0> [Accessed January 6, 2017].
- Kihara T, Shimohama S, Sawada H, Kimura J, Kume T, Kochiyama H, Maeda T, Akaike A (1997) Nicotinic receptor stimulation protects neurons against beta-amyloid toxicity. *Ann Neurol* 42:159–163.
- Kim D-Y, Jung S-Y, Kim T-W, Lee K-S, Kim K (2015) Treadmill exercise decreases incidence of Alzheimer's disease by suppressing glycogen synthase kinase-3 β expression in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Exerc Rehabil* 11:87–94 Available at: <http://e-er.org/journal/view.php?number=2013600185> [Accessed March 9, 2018].
- Kim H, Kim E, Lee J-P, Park CH, Kim S (2003) C-Terminal Fragments of Amyloid Precursor Protein Exert Neurotoxicity by Inducing Glycogen Synthase Kinase-3 β Expression. *FASEB J* 17:1951–1953 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12923068> [Accessed January 12, 2017].
- King MK, Pardo M, Cheng Y, Downey K, Jope RS, Beurel E (2014) Glycogen synthase kinase-3 inhibitors: Rescuers of cognitive impairments. *Pharmacol Ther* 141:1–12 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23916593> [Accessed April 9, 2014].
- Klimesch W, Doppelmayr M, Stadler W, Pöllhuber D, Sauseng P, Röhms D (2001) Episodic retrieval is reflected by a process specific increase in human electroencephalographic theta activity. *Neurosci Lett* 302:49–52 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11278109>.
- Koenig T, Prichep L, Dierks T, Hubl D, Wahlund LO, John ER, Jelic V (2005) Decreased EEG synchronization in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 26:165–171 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15582746> [Accessed May 30, 2013].
- Koffie RM, Hyman BT, Spires-Jones TL (2011) Alzheimer's disease: synapses gone cold. *Mol Neurodegener* 6:63 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3178498&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 24, 2013].
- Koffie RM, Meyer-Luehmann M, Hashimoto T, Adams KW, Mielke ML, Garcia-Alloza M, Micheva KD, Smith SJ, Kim ML, Lee VM, Hyman BT, Spires-Jones TL (2009) Oligomeric amyloid beta associates with postsynaptic densities and correlates with excitatory synapse loss near senile plaques. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:4012–4017 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2656196&tool=pmcentrez&>

rendertype=abstract.

Kohman RA, Bhattacharya TK, Wojcik E, Rhodes JS (2013) Exercise reduces activation of microglia isolated from hippocampus and brain of aged mice. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3848770/pdf/1742-2094-10-114.pdf> [Accessed April 3, 2018].

Kohman RA, DeYoung EK, Bhattacharya TK, Peterson LN, Rhodes JS (2012) Wheel running attenuates microglia proliferation and increases expression of a proneurogenic phenotype in the hippocampus of aged mice. *Brain Behav Immun* 26:803–810 Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159111005666> [Accessed April 28, 2014].

Krause CM, Sillanmäki L, Koivisto M, Saarela C, Häggqvist a, Laine M, Hämäläinen H (2000) The effects of memory load on event-related EEG desynchronization and synchronization. *Clin Neurophysiol* 111:2071–2078 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11068244>.

Kuhn P-H, Wang H, Dislich B, Colombo A, Zeitschel U, Ellwart JW, Kremmer E, Rossner S, Lichtenthaler SF (2010) ADAM10 is the physiologically relevant, constitutive alpha-secretase of the amyloid precursor protein in primary neurons. *EMBO J* 29:3020–3032 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2944055&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed April 29, 2014].

Kuner P, Schubel R, Hertel C (1998) Beta-amyloid binds to p57NTR and activates NFkappaB in human neuroblastoma cells. *J Neurosci Res* 54:798–804.

Kuo TBJ, Li J-Y, Shen-Yu Hsieh S, Chen J-J, Tsai C-Y, Yang CCH (2010) Effect of aging on treadmill exercise induced theta power in the rat. *Age (Omaha)* 32:297–308 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20411343> [Accessed April 1, 2018].

Kurudenkandy FR, Zilberter M, Biverstål H, Presto J, Honcharenko D, Strömberg R, Johansson J, Winblad B, Fisahn A (2014) Amyloid- β -induced action potential desynchronization and degradation of hippocampal gamma oscillations is prevented by interference with peptide conformation change and aggregation. *J Neurosci* 34:11416–11425 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25143621>.

LaFerla FM, Green KN, Oddo S (2007) Intracellular amyloid-beta in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 8:499–509 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551515> [Accessed May 22, 2013].

Lajoie C, Calderone A, Béliveau L (2004) Exercise training enhanced the expression of myocardial proteins related to cell protection in spontaneously hypertensive rats. *Pflugers Arch* 449:26–32 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15290300> [Accessed May 30, 2013].

Lange-Asschenfeldt C, Kojda G (2008) Alzheimer's disease, cerebrovascular dysfunction and the benefits of exercise: from vessels to neurons. *Exp Gerontol* 43:499–504 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18474414> [Accessed May 30, 2013].

- Langlois F, Vu TTM, Chassé K, Dupuis G, Kergoat M-J, Bherer L (2013) Benefits of physical exercise training on cognition and quality of life in frail older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 68:400–404 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22929394> [Accessed May 30, 2013].
- Larner a J (2012) Screening utility of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA): in place of--or as well as--the MMSE? *Int Psychogeriatr* 24:391–396 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22014176> [Accessed May 30, 2013].
- Larsson L, Grimby G, Karlsson J (1979) Muscle strength and speed of movement in relation to age and muscle morphology. *J Appl Physiol* 46:451–456 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/438011> [Accessed March 9, 2018].
- Ledo JH, Azevedo EP, Beckman D, Ribeiro FC, Santos LE, Razolli DS, Kincheski GC, Melo HM, Bellio M, Teixeira AL, Velloso LA, Foguel D, De Felice FG, Ferreira ST (2016) Cross Talk Between Brain Innate Immunity and Serotonin Signaling Underlies Depressive-Like Behavior Induced by Alzheimer's Amyloid- Oligomers in Mice. *J Neurosci* 36:12106–12116 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27903721> [Accessed March 10, 2017].
- Ledo JH, Azevedo EP, Clarke JR, Ribeiro FC, Figueiredo CP, Foguel D, De Felice FG, Ferreira ST (2013) Amyloid- β oligomers link depressive-like behavior and cognitive deficits in mice. *Mol Psychiatry* 18:1053–1054 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23183490> [Accessed March 10, 2017].
- Lee MS, Lessell S (2003) Lithium-induced periodic alternating nystagmus. *Neurology* 60:344 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12552061> [Accessed March 9, 2018].
- Lega B, Jacobs J, Kahana M (2012) Human hippocampal theta oscillations and the formation of episodic memories. *Hippocampus* 0:748–761 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21538660> [Accessed November 19, 2013].
- Lehmann S, Lee J (2012) Lithium-associated hypercalcemia and hyperparathyroidism in the elderly: What do we know? *J Affect Disord* 146:151–157 Available at: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52210979> [Accessed November 19, 2013].
- Lenox RH, Wang L (2003) Molecular basis of lithium action: integration of lithium-responsive signaling and gene expression networks. *Mol Psychiatry* 8:135–144 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12610644> [Accessed March 9, 2018].
- Lesort M, Jope RS, Johnson G V (1999) Insulin transiently increases tau phosphorylation: involvement of glycogen synthase kinase-3 β and Fyn tyrosine kinase. *J Neurochem* 72:576–584 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9930729>.
- Li CT, Chen MH, Juan CH, Huang HH, Chen LF, Hsieh JC, Tu PC, Bai YM, Tsai SJ, Lee YC, Su TP (2014a) Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: A randomized sham-controlled study. *Brain* 137:2088–2098 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24817188> [Accessed August 8, 2017].
- Li J-Y, Kuo TBJ, Hsieh SSY, Yang CCH (2008) Changes in electroencephalogram and

- heart rate during treadmill exercise in the rat. *Neurosci Lett* 434:175–178 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325668> [Accessed May 30, 2013].
- Li J-Y, Kuo TBJ, Yen J-C, Tsai S-C, Yang CCH (2014b) Voluntary and involuntary running in the rat show different patterns of theta rhythm, physical activity, and heart rate. *J Neurophysiol* 111:2061–2070 Available at: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/jn.00475.2013> [Accessed March 31, 2018].
- Li S, Hong S, Shepardson NE, Walsh DM, Shankar GM, Selkoe D (2009a) Soluble Oligomers of Amyloid ?? Protein Facilitate Hippocampal Long-Term Depression by Disrupting Neuronal Glutamate Uptake. *Neuron* 62:788–801 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19555648> [Accessed January 26, 2017].
- Li S, Hong S, Shepardson NE, Walsh DM, Shankar GM, Selkoe D (2009b) Soluble Oligomers of Amyloid β Protein Facilitate Hippocampal Long-Term Depression by Disrupting Neuronal Glutamate Uptake. *Neuron* 62:788–801 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19555648> [Accessed July 11, 2017].
- Lian H, Litvinchuk A, Chiang AC-A, Aithmitti N, Jankowsky JL, Zheng H (2016) Astrocyte-Microglia Cross Talk through Complement Activation Modulates Amyloid Pathology in Mouse Models of Alzheimer’s Disease. *J Neurosci* 36:577–589 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26758846> [Accessed April 4, 2018].
- Liang KY, Mintun M a, Fagan AM, Goate AM, Bugg JM, Holtzman DM, Morris JC, Head D (2010) Exercise and Alzheimer’s disease biomarkers in cognitively normal older adults. *Ann Neurol* 68:311–318 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2936720&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 30, 2013].
- Lin T-W, Shih Y-H, Chen S-J, Lien C-H, Chang C-Y, Huang T-Y, Chen S-H, Jen CJ, Kuo Y-M (2015) Running exercise delays neurodegeneration in amygdala and hippocampus of Alzheimer’s disease (APP/PS1) transgenic mice. *Neurobiol Learn Mem* 118:189–197 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25543023> [Accessed November 24, 2017].
- Liu H, Zhao G, Cai K, Zhao H, Shi L (2011) Treadmill exercise prevents decline in spatial learning and memory in APP/PS1 transgenic mice through improvement of hippocampal long-term potentiation. *Behav Brain Res* 218:308–314 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21192984> [Accessed May 24, 2013].
- Liu HL, Zhao G, Zhang H, Shi L (2013) Long-term treadmill exercise inhibits the progression of Alzheimer’s disease-like neuropathology in the hippocampus of APP/PS1 transgenic mice. *Behav Brain Res* 256:261–272 Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2013.08.008>.
- Llorens-Martín M, Torres-Alemán I, Trejo JL (2010) Exercise modulates insulin-like growth factor 1-dependent and -independent effects on adult hippocampal neurogenesis and behaviour. *Mol Cell Neurosci* 44:109–117 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206269> [Accessed April 10, 2014].
- Lorea-Hernández J-J, Morales T, Rivera-Angulo A-J, Alcantara-Gonzalez D, Peña-Ortega F (2016) Microglia modulate respiratory rhythm generation and autoresuscitation. *Glia* 64:603–619 Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/glia.22951> [Accessed July 10,

2017].

Loy R, Koziell DA, Lindsey JD, Moore RY (1980) Noradrenergic innervation of the adult rat hippocampal formation. *J Comp Neurol* 189:699–710 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7381046> [Accessed January 29, 2017].

Malhi GS, Adams D, Berk M (2009) Is lithium in a class of its own? A brief profile of its clinical use. *Aust N Z J Psychiatry* 43:1096–1104 Available at: <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.3109/00048670903279937> [Accessed March 9, 2018].

Manabe Y, Gollisch KSC, Holton L, Kim Y-B, Brandauer J, Fujii NL, Hirshman MF, Goodyear LJ (2013) Exercise training-induced adaptations associated with increases in skeletal muscle glycogen content. *FEBS J* 280:916–926 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23206309> [Accessed March 8, 2018].

Markuns J, Wojtaszewski J, Goodyear L (1999) Insulin and exercise decrease glycogen synthase kinase-3 activity by different mechanisms in rat skeletal muscle. *J Biol Chem* 274:1–6 Available at: <http://www.jbc.org/content/274/35/24896.short> [Accessed April 9, 2014].

Marlatt MW, Potter MC, Bayer TA, van Praag H, Lucassen PJ (2013) Prolonged Running, not Fluoxetine Treatment, Increases Neurogenesis, but does not Alter Neuropathology, in the 3xTg Mouse Model of Alzheimer's Disease. In: *Current topics in behavioral neurosciences*, pp 313–340 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23670818> [Accessed November 24, 2017].

Martín-García E, Pallarés M (2008) A post-training intrahippocampal anxiogenic dose of the neurosteroid pregnenolone sulfate impairs passive avoidance retention. *Exp Brain Res* 191:123–131 Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s00221-008-1506-6> [Accessed September 22, 2016].

Matsuda O, SHIDO E, Hashikai A, SHIBUYA H, KOUNO M, HARA C, Saito M (2010) Short-term effect of combined drug therapy and cognitive stimulation therapy on the cognitive function of Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics* 10:167–172 Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1479-8301.2010.00335.x> [Accessed June 27, 2017].

Mattson MP, Barger SW, Cheng B, Lieberburg I, Smith-Swintosky VL, Rydel RE (1993) β -Amyloid precursor protein metabolites and loss of neuronal Ca^{2+} homeostasis in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 16:409–414 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7504356> [Accessed January 12, 2017].

Mccutcheon LJ, Geor RJ, Pratt SE, Martineau E, Ho K (2006) Effects of prior exercise on components of insulin signalling in equine skeletal muscle. *Equine Vet J* 38:330–334 Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.2042-3306.2006.tb05563.x> [Accessed March 8, 2018].

McNaughton N, Ruan M, Woodnorth M (2006) Restoring theta-like rhythmicity in rats restores initial learning in the Morris water maze. *Hippocampus* 1110:1102–1110 Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hipo.20235/full> [Accessed November 19, 2013].

McQuiston R, Madison D V (1999) Muscarinic receptor activity has multiple effects on

- the resting membrane potentials of CA1 hippocampal interneurons. *J Neurosci* 19:5693–5702 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10407010>.
- Medeiros R, LaFerla F (2012) Astrocytes: conductors of the Alzheimer disease neuroinflammatory symphony. *Exp Neurol* 239:133–138 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23063604> [Accessed November 19, 2013].
- Mendes CT, Mury FB, de Sá Moreira E, Alberto FL, Forlenza OV, Dias-Neto E, Gattaz WF (2009) Lithium reduces Gsk3b mRNA levels: implications for Alzheimer Disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 259:16–22 Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s00406-008-0828-5> [Accessed May 30, 2013].
- Messina S, Onofri F, Bongiorno-Borbone L, Giovedi S, Valtorta F, Girault J-A, Benfenati F (2003) Specific interactions of neuronal focal adhesion kinase isoforms with Src kinases and amphiphysin. *J Neurochem* 84:253–265 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12558988>.
- Meziane H, Dodart JC, Mathis C, Little S, Clemens J, Paul SM, Ungerer a (1998) Memory-enhancing effects of secreted forms of the beta-amyloid precursor protein in normal and amnesic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:12683–12688 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=22891&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Miki Stein A, Munive V, Fernandez AM, Nuñez A, Torres Aleman I (2017) Acute exercise does not modify brain activity and memory performance in APP/PS1 mice. *PLoS One* 12:e0178247 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28542392> [Accessed April 1, 2018].
- Miller JP, Sweet JA, Bailey CM, Munyon CN, Luders HO, Fastenau PS (2015) Visual-spatial memory may be enhanced with theta burst deep brain stimulation of the fornix: a preliminary investigation with four cases. *Brain* 138:1833–1842 Available at: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awv095> [Accessed August 8, 2017].
- Milner B, Squire L, Kandel E (1998) Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron* 20:445–468 Available at: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Cognitive+Neuroscience+and+the+Study+of+Memory#0> [Accessed November 19, 2013].
- Moechars D, Dewachter I, Lorent K, Reversé D, Baekelandt V, Naidu A, Tesseur I, Spittaels K, Van Den Haute C, Checler F, Godaux E, Cordell B, Van Leuven F (1999) Early phenotypic changes in transgenic mice that overexpress different mutants of amyloid precursor protein in brain. *J Biol Chem* 274:6483–6492 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037741> [Accessed January 12, 2017].
- Molteni R, Ying Z, Gómez-Pinilla F (2002) Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. *Eur J Neurosci* 16:1107–1116.
- Moore KM, Girens RE, Larson SK, Jones MR, Restivo JL, Holtzman DM, Cirrito JR, Yuede CM, Zimmerman SD, Timson BF (2015) A spectrum of exercise training reduces soluble A β in a dose-dependent manner in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 85:218–224 Available at:

- <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996115300838> [Accessed November 16, 2015].
- Mora JC, Valencia WM (2018) Exercise and Older Adults. *Clin Geriatr Med* 34:145–162 Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749069017300800> [Accessed November 23, 2017].
- Moretti D (2004) Individual analysis of EEG frequency and band power in mild Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 115:299–308 Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245703003456> [Accessed May 30, 2013].
- Morley JEJ, Farr SAS, Banks WAW, Johnson SN, Yamada KA, Xu L (2010) A physiological role for amyloid- β protein: enhancement of learning and memory. *J Alzheimer's ...* 19:441–449 Available at: <http://iospress.metapress.com/index/B77W26575653LR2P.pdf> [Accessed December 11, 2013].
- Mucke L, Masliah E, Yu GQ, Mallory M, Rockenstein EM, Tatsuno G, Hu K, Kholodenko D, Johnson-Wood K, McConlogue L (2000) High-level neuronal expression of abeta 1-42 in wild-type human amyloid protein precursor transgenic mice: synaptotoxicity without plaque formation. *J Neurosci* 20:4050–4058 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10818140> [Accessed January 12, 2017].
- Mugantseva E a., Podolski IY (2009) Animal model of Alzheimer's disease: characteristics of EEG and memory. *Cent Eur J Biol* 4:507–514 Available at: <http://www.springerlink.com/index/10.2478/s11535-009-0054-9> [Accessed May 30, 2013].
- Muller AP, Gnoatto J, Moreira JD, Zimmer ER, Haas CB, Lulhier F, Perry MLS, Souza DO, Torres-Aleman I, Portela L V (2011) Exercise increases insulin signaling in the hippocampus: physiological effects and pharmacological impact of intracerebroventricular insulin administration in mice. *Hippocampus* 21:1082–1092 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20824731> [Accessed April 28, 2014].
- Myers J (2003) Exercise and cardiovascular health. *Circulation* 107:e2–e5 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11581152> [Accessed November 23, 2017].
- Näslund J, Haroutunian V, Mohs R, Davis KL, Davies P, Greengard P, Buxbaum JD (2000) Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA* 283:1571–1577 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10735393>.
- Neeper SA, Gómez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW (1996) Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res* 726:49–56 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8836544> [Accessed April 22, 2015].
- Nemoto T, Toyoshima-Aoyama F, Yanagita T, Maruta T, Fujita H, Koshida T, Yonaha T, Wada A, Sawaguchi A, Murakami M (2014) New insights concerning insulin synthesis and its secretion in rat hippocampus and cerebral cortex: amyloid- β 1-42-induced reduction of proinsulin level via glycogen synthase kinase-3 β . *Cell Signal* 26:253–259

Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24269535> [Accessed February 21, 2014].

- Nemoto T, Yanagita T, Kanai T, Wada A (2009) Drug development targeting the glycogen synthase kinase-3beta (GSK-3beta)-mediated signal transduction pathway: the role of GSK-3beta in the maintenance of steady-state levels of insulin receptor signaling molecules and Na(v)1.7 sodium channel in adrenal chromaffin cells. *J Pharmacol Sci* 109:157–161 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19179806> [Accessed March 27, 2018].
- Ng SS, Mahmoudi T, Danenberg E, Bejaoui I, de Lau W, Korswagen HC, Schutte M, Clevers H (2009) Phosphatidylinositol 3-kinase signaling does not activate the wnt cascade. *J Biol Chem* 284:35308–35313 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2790960&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed December 30, 2015].
- Nichol K, Deeny SP, Seif J, Camaclang K, Cotman CW (2009) Exercise improves cognition and hippocampal plasticity in APOE epsilon4 mice. *Alzheimers Dement* 5:287–294 Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1552526009000600> [Accessed February 4, 2016].
- Nichol KE, Poon WW, Parachikova AI, Cribbs DH, Glabe CG, Cotman CW (2008) Exercise alters the immune profile in Tg2576 Alzheimer mice toward a response coincident with improved cognitive performance and decreased amyloid. *J Neuroinflammation* 5:13 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2329612&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 24, 2013].
- Nikolaev A, McLaughlin T, O’Leary DDM, Tessier-Lavigne M (2009) APP binds DR6 to trigger axon pruning and neuron death via distinct caspases. *Nature* 457:981–989 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2677572&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 25, 2013].
- Ning K, Miller LC, Laidlaw H a, Watterson KR, Gallagher J, Sutherland C, Ashford MLJ (2009) Leptin-dependent phosphorylation of PTEN mediates actin restructuring and activation of ATP-sensitive K⁺ channels. *J Biol Chem* 284:9331–9340 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2666585&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 30, 2013].
- Nitsch RM, Farber S a, Growdon JH, Wurtman RJ (1993) Release of amyloid beta-protein precursor derivatives by electrical depolarization of rat hippocampal slices. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:5191–5193 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=46681&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Noble W, Planel E, Zehr C, Olm V, Meyerson J, Suleman F, Gaynor K, Wang L, LaFrancois J, Feinstein B, Burns M, Krishnamurthy P, Wen Y, Bhat R, Lewis J, Dickson D, Duff K (2005) Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by lithium correlates with reduced tauopathy and degeneration in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:6990–6995 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15867159> [Accessed July 15, 2017].

- Nocjar C, Hammonds MD, Shim SS (2007) Chronic lithium treatment magnifies learning in rats. *Neuroscience* 150:774–788 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17996377> [Accessed May 30, 2013].
- Nokia MS, Penttonen M, Korhonen T, Wikgren J (2008) Hippocampal theta (3–8Hz) activity during classical eyeblink conditioning in rabbits. *Neurobiol Learn Mem* 90:62–70 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18294872> [Accessed February 6, 2017].
- Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C (2014) Potential for primary prevention of Alzheimer’s disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol* 13:788–794 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25030513> [Accessed November 23, 2017].
- Nowotny P, M Kwon J, M Goate A (2001) Alzheimer Disease. *Encycl Life Sci*:1–6 Available at: <http://doi.wiley.com/10.1038/npg.els.0000228> [Accessed January 6, 2017].
- Numakawa T, Suzuki S, Kumamaru E, Adachi N, Richards M, Kunugi H (2010) BDNF function and intracellular signaling in neurons. *Histol Histopathol* 25:237–258.
- O’Brien JT (2007) Role of imaging techniques in the diagnosis of dementia. *Br J Radiol* 80 Spec No:S71-7 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18445747> [Accessed May 30, 2013].
- O’Brien W, Klein P (2009) Validating GSK3 as an in vivo target of lithium action. *Biochem Soc Trans* 37:1133–1138 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2747042/> [Accessed November 19, 2013].
- Ognjanovski N, Schaeffer S, Wu J, Mofakham S, Maruyama D, Zochowski M, Aton SJ (2017) Parvalbumin-expressing interneurons coordinate hippocampal network dynamics required for memory consolidation. *Nat Commun* 8:15039 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28382952> [Accessed August 8, 2017].
- Ohgami H, Terao T, Shiotsuki I, Ishii N, Iwata N (2009) Lithium levels in drinking water and risk of suicide. *Br J Psychiatry* 194:464–5; discussion 446 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19407280> [Accessed May 30, 2013].
- Oruch R, Elderbi MA, Khattab HA, Pryme IF, Lund A (2014) Lithium: A review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. *Eur J Pharmacol* 740:464–473 Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299914004932?via%3Dihub> [Accessed March 9, 2018].
- Osipova D, Takashima A, Oostenveld R, Fernández G, Maris E, Jensen O (2006) Theta and Gamma Oscillations Predict Encoding and Retrieval of Declarative Memory. *J Neurosci* 26.
- Özerdem A, Tunca Z, Çımrın D, Hıdıroğlu C, Ergör G (2014) Female vulnerability for thyroid function abnormality in bipolar disorder: role of lithium treatment. *Bipolar Disord* 16:72–82 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24330379> [Accessed March 9, 2018].

- Palop JJ, Mucke L (2010) Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. *Nat Neurosci* 13:812–818 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3072750&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed December 23, 2015].
- Pasquali L, Busceti CL, Fulceri F, Paparelli A, Fornai F (2010) Intracellular pathways underlying the effects of lithium. *Behav Pharmacol* 21:473–492 Available at: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00008877-201009000-00011> [Accessed October 30, 2017].
- Patapoutian A, Reichardt LF (2001) Trk receptors: Mediators of neurotrophin action. *Curr Opin Neurobiol* 11:272–280.
- Patten AR, Sickmann H, Hryciw BN, Kucharsky T, Parton R, Kernick A, Christie BR (2013) Long-term exercise is needed to enhance synaptic plasticity in the hippocampus. *Learn Mem* 20:642–647 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24131795>.
- Paul JR, DeWoskin D, McMeekin LJ, Cowell RM, Forger DB, Gamble KL (2016) Regulation of persistent sodium currents by glycogen synthase kinase 3 encodes daily rhythms of neuronal excitability. *Nat Commun* 7:13470 Available at: <http://www.nature.com/doi/10.1038/ncomms13470> [Accessed April 24, 2017].
- Peineau S, Taghibiglou C, Bradley C, Wong TP, Liu L, Lu J, Lo E, Wu D, Saule E, Bouschet T, Matthews P, Isaac JTR, Bortolotto ZA, Wang YT, Collingridge GL (2007) LTP Inhibits LTD in the Hippocampus via Regulation of GSK3 β . *Neuron* 53:703–717.
- Penley SC, Hinman JR, Long LL, Markus EJ, Escabí M a, Chrobak JJ (2013) Novel space alters theta and gamma synchrony across the longitudinal axis of the hippocampus. *Front Syst Neurosci* 7:20 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3691506&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed November 13, 2013].
- Peña-Ortega F (2013) Amyloid Beta-Protein and Neural Network Dysfunction. *J Neurodegener Dis* 2013:8.
- Peña-Ortega F, Bernal-Pedraza R (2012) Amyloid Beta Peptide slows down sensory-induced hippocampal oscillations. *Int J Pept* 2012:8 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3350957&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 30, 2013].
- Peña-Ortega F, Solis-Cisneros A, Ordaz B, Balleza-Tapia H, Lopez-Guerrero JJ, Javier Lopez-Guerrero J (2012) Amyloid beta 1-42 inhibits entorhinal cortex activity in the beta-gamma range: role of GSK-3. *Curr Alzheimer Res* 9:857–863 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22631612> [Accessed July 11, 2017].
- Peña F, Bargas J, Tapia R (2002) Paired pulse facilitation is turned into paired pulse depression in hippocampal slices after epilepsy induced by 4-aminopyridine in vivo. *Neuropharmacology* 42:807–812 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12015207>.
- Peña F, Gutierrez-Lerma AI, Quiroz-Baez R, Arias C (2006) The role of β -amyloid protein in synaptic function: implications for Alzheimer's disease therapy. *Curr*

- Neuropharmacol 4:149–163 Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2430670/> [Accessed November 19, 2013].
- Peña F, Ordaz B, Balleza-Tapia H, Bernal-Pedraza R, Márquez-Ramos A, Carmona-Aparicio L, Giordano M (2010) Beta-amyloid protein (25-35) disrupts hippocampal network activity: role of Fyn-kinase. *Hippocampus* 20:78–96 Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19294646> [Accessed May 30, 2013].
- Pérez M, Hernández F, Lim F, Díaz-Nido J, Avila J (2003) Chronic lithium treatment decreases mutant tau protein aggregation in a transgenic mouse model. *J Alzheimers Dis* 5:301–308 Available at:
<http://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-2003-5405> [Accessed July 11, 2017].
- Pfaff M, Tangemann K, Müller B, Gurrath M, Müller G, Kessler H, Timpl R, Engel J (1994) Selective recognition of cyclic RGD peptides of NMR defined conformation by alpha IIb beta 3, alpha V beta 3, and alpha 5 beta 1 integrins. *J Biol Chem* 269:20233–20238.
- Phiel CJ, Klein PS (2001) Molecular Targets of Lithium Action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41:789–813 Available at:
<http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.pharmtox.41.1.789> [Accessed October 22, 2017].
- Plant LD, Boyle JP, Smith IF, Peers C, Pearson HA (2003) The production of amyloid beta peptide is a critical requirement for the viability of central neurons. *J Neurosci* 23:5531–5535 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12843253> [Accessed May 15, 2014].
- Pop V, Head E, Hill M-A, Gillen D, Berchtold NC, Muggenburg BA, Milgram NW, Murphy MP, Cotman CW (2010) Synergistic effects of long-term antioxidant diet and behavioral enrichment on beta-amyloid load and non-amyloidogenic processing in aged canines. *J Neurosci* 30:9831–9839 Available at:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3769160&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed February 22, 2016].
- Pozueta J, Lefort R, Shelanski ML (2012) Synaptic changes in Alzheimer’s disease and its models. *Neuroscience* Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22687952> [Accessed May 30, 2013].
- Prince M, Jackson J (2009) World Alzheimer Report 2009. *Alzheimer’s Dis Int*:1–96.
- Puzzo D, Privitera L, Fa’ M, Staniszewski A, Hashimoto G, Aziz F, Sakurai M, Ribe EM, Troy CM, Mercken M, Jung SS, Palmeri A, Arancio O (2011) Endogenous amyloid- β is necessary for hippocampal synaptic plasticity and memory. *Ann Neurol* 69:819–830 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21472769> [Accessed May 15, 2014].
- Puzzo D, Privitera L, Leznik E, Fa’ M, Staniszewski A, Palmeri A, Arancio O (2008) Picomolar amyloid-beta positively modulates synaptic plasticity and memory in hippocampus. *J Neurosci* 28:14537–14545 Available at:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2673049&tool=pmcentrez&>

rendertype=abstract [Accessed May 30, 2013].

- Qiu C, Kivipelto M, Strauss E von (2009) Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin ...*:111–128 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181909/> [Accessed November 19, 2013].
- Quesseveur G, David DJ, Gaillard MC, Pla P, Wu M V, Nguyen HT, Nicolas V, Auregan G, David I, Dranovsky a, Hantraye P, Hen R, Gardier a M, Déglon N, Guiard BP (2013) BDNF overexpression in mouse hippocampal astrocytes promotes local neurogenesis and elicits anxiolytic-like activities. *Transl Psychiatry* 3:e253 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3641417&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Radak Z, Hart N, Sarga L, Koltai E, Atalay M, Ohno H, Boldogh I (2010) Exercise plays a preventive role against Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 20:777–783 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20182027> [Accessed May 30, 2013].
- Reese LC, Zhang WR, Dineley KT, Kaye R, Taghialatela G (2008) Selective induction of calcineurin activity and signaling by oligomeric amyloid beta. *Aging Cell* 7:824–835.
- Roberson ED, Halabisky B, Yoo JW, Yao J, Chin J, Yan F, Wu T, Hamto P, Devidze N, Yu G-QG-Q, Palop JJ, Noebels JL, Mucke L (2011) Amyloid- β /Fyn-induced synaptic, network, and cognitive impairments depend on tau levels in multiple mouse models of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 31:700–711 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21228179> [Accessed May 24, 2013].
- Rockenstein E, Torrance M, Adame A, Mante M, Bar-on P, Rose JB, Crews L, Masliah E (2007) Neuroprotective effects of regulators of the glycogen synthase kinase-3 β signaling pathway in a transgenic model of Alzheimer's disease are associated with reduced amyloid precursor protein phosphorylation. *J Neurosci* 27:1981–1991 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17314294> [Accessed February 21, 2014].
- Roux M, Dosseto A (2017) From direct to indirect lithium targets: a comprehensive review of omics data. *Metalomics* 9:1326–1351 Available at: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C7MT00203C> [Accessed October 22, 2017].
- Rowe M, Wiest C, Chuang D (2007) GSK-3 is a viable potential target for therapeutic intervention in bipolar disorder. *Neurosci Biobehav ...* 31:920–931 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2020444/> [Accessed May 30, 2013].
- Russo-Neustadt A, Beard RC, Cotman CW (1999) Exercise, Antidepressant Medications, and Enhanced Brain Derived Neurotrophic Factor Expression. *Neuropsychopharmacology* 21:679–682 Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0893133X99000597> [Accessed April 3, 2018].
- Rutishauser U, Ross IB, Mamelak AN, Schuman EM (2010) Human memory strength is predicted by theta-frequency phase-locking of single neurons. *Nature* 464:903–907 Available at: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature08860> [Accessed February 6, 2017].

- Ryves WJ, Harwood AJ (2001) Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 by competition for magnesium. *Biochem Biophys Res Commun* 280:720–725 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11162580> [Accessed November 13, 2013].
- Sabo S, Lambert M, Kessey K, Wade W (1995) Interaction of beta-amyloid peptides with integrins in a human nerve cell line. *Neurosci ...* 184:25–28 Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/030439409411159G> [Accessed November 21, 2013].
- Sakamoto K, Arnolds D, Ekberg I (2004) Exercise regulates Akt and glycogen synthase kinase-3 activities in human skeletal muscle. *Biochem ...* 319:419–425 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15178423> [Accessed May 30, 2013].
- Salcedo-Tello P, Ortiz-Matamoros A, Arias C (2011) GSK3 Function in the Brain during Development, Neuronal Plasticity, and Neurodegeneration. *Int J Alzheimers Dis* 2011:189728 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3109514&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 30, 2013].
- Salgado-Puga K, Peña-Ortega F (2015) Cellular and Network Mechanisms Underlying Memory Impairment Induced by Amyloid β Protein. *Protein Pept Lett* 22:303–321 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25642991> [Accessed April 4, 2015].
- Salgado-Puga K, Prado-Alcalá RA, Peña-Ortega F (2015) Amyloid β Enhances Typical Rodent Behavior While It Impairs Contextual Memory Consolidation. *Behav Neurol* 2015:526912 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26229236> [Accessed March 14, 2018].
- Salgado-Puga K, Rodríguez-Colorado J, Prado-Alcalá RA, Peña-Ortega F (2017) Subclinical Doses of ATP-Sensitive Potassium Channel Modulators Prevent Alterations in Memory and Synaptic Plasticity Induced by Amyloid- β . *J Alzheimer's Dis* 57:205–226 Available at: <http://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-160543> [Accessed April 24, 2017].
- Sánchez-Resendis O, Medina AC, Serafín N, Prado-Alcalá R a, Roozendaal B, Quirarte GL (2012) Glucocorticoid-cholinergic interactions in the dorsal striatum in memory consolidation of inhibitory avoidance training. *Front Behav Neurosci* 6:33 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3381328&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 30, 2013].
- Santos LE, Beckman D, Ferreira ST (2016) Microglial dysfunction connects depression and Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun* 55:151–165 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26612494> [Accessed June 19, 2017].
- Sattler C, Erickson KI, Toro P, Schröder J (2011) Physical fitness as a protective factor for cognitive impairment in a prospective population-based study in Germany. *J Alzheimers Dis* 26:709–718 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21694450> [Accessed November 23, 2017].
- Sayas C, Ariaens A (2006) GSK-3 is activated by the tyrosine kinase Pyk2 during LPA1-mediated neurite retraction. *Mol Biol ...* 17:1834–1844 Available at: <http://www.molbiolcell.org/content/17/4/1834.short> [Accessed November 19, 2013].

- Scheuch K, Höltje M, Budde H, Lautenschlager M, Heinz A, Ahnert-Hilger G, Priller J (2010) Lithium modulates tryptophan hydroxylase 2 gene expression and serotonin release in primary cultures of serotonergic raphe neurons. *Brain Res* 1307:14–21 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19840776> [Accessed March 9, 2018].
- Schou M, Juel-Nielsen N (1954) The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neurol* ...:250–260 Available at: <http://jnnp.bmj.com/content/17/4/250.full.pdf> [Accessed May 30, 2013].
- Schutzer K, Graves S (2004) Barriers and motivations to exercise in older adults. *Prev Med (Baltim)* 39:1056–1061 Available at: https://ac.els-cdn.com/S0091743504002026/1-s2.0-S0091743504002026-main.pdf?_tid=cbbf28fa-5bc6-4972-ad84-e3e239281879&acdnat=1520641734_6f78e5c3a785115611cc16341cdf9baf [Accessed March 1, 2018].
- Scoville W, Milner B (1957) Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol neurosurgery, ...* Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC497229/> [Accessed November 19, 2013].
- Selkoe D (2001) Alzheimer's disease results from the cerebral accumulation and cytotoxicity of amyloid\ beta-protein. *J Alzheimer's Dis*:75–81 Available at: <http://iospress.metapress.com/index/478R4B5R62M4497Y.pdf> [Accessed March 27, 2014].
- Selkoe DJ (2002) Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 298:789–791 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12399581> [Accessed March 15, 2018].
- Selkoe DJ (2008) Soluble oligomers of the amyloid beta-protein impair synaptic plasticity and behavior. *Behav Brain Res* 192:106–113 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2601528&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 30, 2013].
- Severus E, Taylor MJ, Sauer C, Pfennig A, Ritter P, Bauer M, Geddes JR (2014) Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. *Int J Bipolar Disord* 2:15 Available at: <http://www.journalbipolar disorders.com/content/2/1/15> [Accessed March 9, 2018].
- Shankar GM, Li S, Mehta TH, Garcia-Munoz A, Shepardson NE, Smith I, Brett FM, Farrell MA, Rowan MJ, Lemere CA, Regan CM, Walsh DM, Sabatini BL, Selkoe DJ (2008) Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med* 14:837–842 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18568035> [Accessed January 26, 2017].
- Shaw S, Bencherif M, Marrero MB (2002) Janus kinase 2, an early target of alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor-mediated neuroprotection against Abeta-(1-42) amyloid. *J Biol Chem* 277:44920–44924.
- Shen Y, Li R (2016) What do we know from clinical trials on exercise and Alzheimer's disease? *J Sport Heal Sci* 5:397–399 Available at:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095254616300874> [Accessed March 20, 2018].
- Shih R-H, Wang C-Y, Yang C-M (2015) NF-kappaB Signaling Pathways in Neurological Inflammation: A Mini Review. *Front Mol Neurosci* 8:77 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26733801> [Accessed April 4, 2018].
- Shorter E (2009) The history of lithium therapy. *Bipolar Disord* 11 Suppl 2:4–9 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19538681> [Accessed July 11, 2017].
- Simpson RJ, McFarlin BK, McSporran C, Spielmann G, Hartaigh B ó, Guy K (2009) Toll-like receptor expression on classic and pro-inflammatory blood monocytes after acute exercise in humans. *Brain Behav Immun* 23:232–239 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930806> [Accessed August 8, 2017].
- Singhal G, Jaehne EJ, Corrigan F, Baune BT (2014) Cellular and molecular mechanisms of immunomodulation in the brain through environmental enrichment. *Front Cell Neurosci* 8:97 Available at: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2014.00097/abstract> [Accessed February 18, 2016].
- Small DH, McLean CA (1999) Alzheimer's disease and the amyloid ?? protein: What is the role of amyloid? *J Neurochem* 73:443–449 Available at: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1471-4159.1999.0730443.x> [Accessed January 12, 2017].
- Smillie KJ, Cousin MA (2011) The Role of GSK3 in Presynaptic Function. *Int J Alzheimers Dis* 2011:263673 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3087464&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 30, 2013].
- Smith AJ, Kim SH, Duggirala NK, Jin J, Wojtas L, Ehrhart J, Giunta B, Tan J, Zaworotko MJ, Shytle RD (2013) Improving lithium therapeutics by crystal engineering of novel ionic cocrystals. *Mol Pharm* 10:4728–4738 Available at: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/mp400571a> [Accessed March 11, 2018].
- Snyder EM, Nong Y, Almeida CG, Paul S, Moran T, Choi EY, Nairn AC, Salter MW, Lombroso PJ, Gouras GK, Greengard P (2005) Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid-beta. *Nat Neurosci* 8:1051–1058 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16025111> [Accessed May 27, 2013].
- So JH, Huang C, Ge M, Cai G, Zhang L, Lu Y, Mu Y (2017) Intense Exercise Promotes Adult Hippocampal Neurogenesis But Not Spatial Discrimination. *Front Cell Neurosci* 11:13 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28197080> [Accessed April 1, 2018].
- Souza LC, Filho CB, Goes ATR, Fabbro L Del, de Gomes MG, Savegnago L, Oliveira MS, Jesse CR (2013) Neuroprotective effect of physical exercise in a mouse model of Alzheimer's disease induced by β -amyloid₁₋₄₀ peptide. *Neurotox Res* 24:148–163 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23307759> [Accessed December 11, 2013].
- Spangenberg EE, Lee RJ, Najafi AR, Rice RA, Elmore MRP, Blurton-Jones M, West BL,

- Green KN (2016) Eliminating microglia in Alzheimer's mice prevents neuronal loss without modulating amyloid- β pathology. *Brain* 139:1265–1281 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26921617> [Accessed August 8, 2017].
- Stelzman R, Schnitlen H, Murtagh F (1995) An English translation of Alzheimer's 1907 paper. *Clin Anat* 1:429–431 Available at: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:An+English+translati+on+of+Alzheimer's+1907+Paper#2> [Accessed November 19, 2013].
- Stranahan AM, Khalil D, Gould E (2007) Running induces widespread structural alterations in the hippocampus and entorhinal cortex. *Hippocampus* 17:1017–1022 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636549> [Accessed March 31, 2018].
- Ströhle A, Schmidt DK, Schultz F, Fricke N, Staden T, Hellweg R, Priller J, Rapp MA, Rieckmann N (2015) Drug and Exercise Treatment of Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis of Effects on Cognition in Randomized Controlled Trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 12:1234–1249 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26601726> [Accessed November 23, 2015].
- Su Y, Ryder J, Li B, Wu X, Fox N, Solenberg P, Brune K, Paul S, Zhou Y, Liu F, Ni B (2004) Lithium, a common drug for bipolar disorder treatment, regulates amyloid-beta precursor protein processing. *Biochemistry* 43:6899–6908 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15170327> [Accessed July 11, 2017].
- Sun M-K, Alkon DL (2002) Impairment of hippocampal CA1 heterosynaptic transformation and spatial memory by beta-amyloid(25-35). *J Neurophysiol* 87:2441–2449 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11976381> [Accessed May 30, 2013].
- Sutherland C (2011) What Are the bona fide GSK3 Substrates? *Int J Alzheimers Dis* 2011:505607 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3100594&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed November 19, 2013].
- Suzuki W (2003) Episodic memory signals in the rat hippocampus. *Neuron*:1055–1056 Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627303008067> [Accessed November 19, 2013].
- Tabaraud F, Leman JP, Milor a M, Roussie JM, Barrière G, Tartary M, Boutros-Toni F, Rigaud M (2012) Alzheimer CSF biomarkers in routine clinical setting. *Acta Neurol Scand* 125:416–423 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21954973> [Accessed May 30, 2013].
- Takashima A, Noguchi K, Michel G (1996) Exposure of rat hippocampal neurons to amyloid β peptide (25–35) induces the inactivation of phosphatidyl inositol-3 kinase and the activation of tau protein kinase I/. *Neurosci ...* 203:33–36 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8742040> [Accessed November 19, 2013].
- Takei Y, Teng J, Harada A, Hirokawa N (2000) Defects axonal elongation and neuronal migration in mice with disrupted tau and map1b genes. *J Cell Biol* 150:989–1000 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10973990> [Accessed January 6, 2017].

- Tapia-Rojas C, Aranguiz F, Varela-Nallar L, Inestrosa NC (2016) Voluntary Running Attenuates Memory Loss, Decreases Neuropathological Changes and Induces Neurogenesis in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Brain Pathol* 26:62–74 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25763997> [Accessed November 24, 2017].
- Terry RD (1998) The cytoskeleton in Alzheimer disease. *J Neural Transm Suppl* 53:141–145 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9700652> [Accessed January 6, 2017].
- Thammaroj J, Santosh C, Bhattacharya JJ (2005) The hippocampus: modern imaging of its anatomy and pathology. *Pract Neurol* 5:150–159 Available at: <http://pn.bmj.com/lookup/doi/10.1111/j.1474-7766.2005.00302.x> [Accessed January 29, 2017].
- Timmer RT, Sands JM (1999) Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol* 10:666–674 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10073618>.
- Tokuchi R, Hishikawa N, Matsuzono K, Takao Y, Wakutani Y, Sato K, Kono S, Ohta Y, Deguchi K, Yamashita T, Abe K (2016) Cognitive and affective benefits of combination therapy with galantamine plus cognitive rehabilitation for Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 16:440–445 Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/ggi.12488> [Accessed March 21, 2018].
- Tomic J, Pensalfini A, Head E, Glabe C (2009) Soluble fibrillar oligomer levels are elevated in Alzheimer's disease brain and correlate with cognitive dysfunction. *Neurobiol Dis* 35:352–358 Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996109001272> [Accessed June 4, 2014].
- Tondo L et al. (2017) Long-term lithium treatment in bipolar disorder: effects on glomerular filtration rate and other metabolic parameters. *Int J bipolar Disord* 5:27 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28480485> [Accessed February 23, 2018].
- Toth K, Borhegyi Z, Freund T (1993) Postsynaptic targets of GABAergic hippocampal neurons in the medial septum-diagonal band of Broca complex. *J Neurosci* 13.
- Traub RD, Whittington MA, Colling SB, Buzsáki G, Jefferys JG (1996) Analysis of gamma rhythms in the rat hippocampus in vitro and in vivo. *J Physiol* 493 (Pt 2):471–484 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1158931&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed April 20, 2016].
- Tredget J, Kirov A, Kirov G (2010) Effects of chronic lithium treatment on renal function. *J Affect Disord* 126:436–440 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20483164> [Accessed November 19, 2013].
- Trejo J, Carro E, Torres-Alemán I (2001) Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci* 21:1628–1634 Available at: <http://www.jneurosci.org/content/21/5/1628.short> [Accessed April 22, 2014].
- Tsukamoto E, Hashimoto Y, Kanekura K, Niikura T, Aiso S, Nishimoto I (2003)

- Characterization of the toxic mechanism triggered by Alzheimer's amyloid- β peptides via p75 neurotrophin receptor in neuronal hybrid cells. *J Neurosci Res* 73:627–636.
- Uchida Y, Ohshima T, Sasaki Y, Suzuki H, Yanai S, Yamashita N, Nakamura F, Takei K, Ihara Y, Mikoshiba K, Kolattukudy P, Honnorat J, Goshima Y (2005) Semaphorin3A signalling is mediated via sequential Cdk5 and GSK3 β phosphorylation of CRMP2: implication of common phosphorylating mechanism underlying axon guidance and Alzheimer's disease. *Genes to Cells* 10:165–179 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15676027> [Accessed March 28, 2018].
- Um H-SHH-S, Kang EE-BE, Koo JJ-HJ, Kim HH-T, Jin-Lee, Kim E-J, Yang C-H, An G-Y, Cho I-H, Cho J-Y (2011) Treadmill exercise represses neuronal cell death in an aged transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurosci Res* 69:161–173 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20969897> [Accessed November 19, 2013].
- Um HS, Kang EB, Leem YH, Cho IH, Yang CH, Chae KR, Hwang DY, Cho JY (2008) Exercise training acts as a therapeutic strategy for reduction of the pathogenic phenotypes for Alzheimer's disease in an NSE/APPsw-transgenic model. *Int J Mol Med* 22:529–539 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18813861> [Accessed May 23, 2016].
- United Nations (2015) World Population Prospect: The 2015 Revision World Population 2015 Wallchart. World Popul Prospect 2015 Revis Popul 2015 Wallchart ST/ESA/SERA/378:2 Available at: <https://esa.un.org/unpd/wpp/publications/> [Accessed December 29, 2016].
- Valvezan AJ, Klein PS (2012) GSK-3 and Wnt Signaling in Neurogenesis and Bipolar Disorder. *Front Mol Neurosci* 5:1 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3268224&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 30, 2013].
- van Deursen J a, Vuurman EFPM, Verhey FRJ, van Kranen-Mastenbroek VHJM, Riedel WJ (2008) Increased EEG gamma band activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Neural Transm* 115:1301–1311 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2525849&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 30, 2013].
- van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH (1999) Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:13427–13431 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=23964&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- van Strien NM, Cappaert NLM, Witter MP (2009) The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal–hippocampal network. *Nat Rev Neurosci* 10:272–282 Available at: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrn2614> [Accessed January 29, 2017].
- Vass LK, Copara MS, Seyal M, Shahlaie K, Farias ST, Shen PY, Ekstrom AD (2016) Oscillations Go the Distance: Low-Frequency Human Hippocampal Oscillations Code Spatial Distance in the Absence of Sensory Cues during Teleportation.
- Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F (2004) Hippocampal BDNF mediates the efficacy of

- exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci* 20:2580–2590 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15548201> [Accessed February 19, 2014].
- Vázquez-Cuevas FG, Martínez-Ramírez AS, Robles-Martínez L, Garay E, García-Carrancá A, Pérez-Montiel D, Castañeda-García C, Arellano RO (2014) Paracrine Stimulation of P2X7 Receptor By Atp Activates a Proliferative Pathway in Ovarian Carcinoma Cells. *J Cell Biochem* 115:1955–1966 Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/jcb.24867>.
- Villette V, Poindessous-Jazat F, Bellessort B, Roullot E, Peterschmitt Y, Epelbaum J, Stéphan A, Dutar P (2012) A new neuronal target for β -amyloid peptide in the rat hippocampus. *Neurobiol Aging* 33:1126.e1-14 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22206845> [Accessed May 30, 2013].
- Villette V, Poindessous-Jazat F, Simon A, Léna C, Roullot E, Bellessort B, Epelbaum J, Dutar P, Stéphan A (2010) Decreased rhythmic GABAergic septal activity and memory-associated theta oscillations after hippocampal amyloid-beta pathology in the rat. *J Neurosci* 30:10991–11003 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20720106> [Accessed May 30, 2013].
- Vingtdeux V, Marambaud P (2012) Identification and biology of α -secretase. *J Neurochem* 120 Suppl:34–45 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22121879> [Accessed May 24, 2013].
- Vizi E, Kiss J (1998) Neurochemistry and pharmacology of the major hippocampal transmitter systems: synaptic and nonsynaptic interactions. *Hippocampus* 607:566–607 Available at: [http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1998\)8:6%3C566::AID-HIPO2%3E3.0.CO;2-W/full](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:6%3C566::AID-HIPO2%3E3.0.CO;2-W/full) [Accessed November 19, 2013].
- von Rotz RC, Kohli BM, Bosset J, Meier M, Suzuki T, Nitsch RM, Konietzko U (2004) The APP intracellular domain forms nuclear multiprotein complexes and regulates the transcription of its own precursor. *J Cell Sci* 117:4435–4448 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15331662> [Accessed January 12, 2017].
- Voss MW, Nagamatsu LS, Liu-Ambrose T, Kramer AF (2011) Exercise, brain, and cognition across the life span. *J Appl Physiol* 111:1505–1513 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3220305&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 30, 2013].
- Vuksanović J, Jelić MB, Milanović SD, Kačar K, Konstantinović L, Filipović SR (2015) Improvement of language functions in a chronic non-fluent post-stroke aphasic patient following bilateral sequential theta burst magnetic stimulation. *Neurocase* 21:244–250 Available at: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13554794.2014.890731> [Accessed August 8, 2017].
- Wada A, Yokoo H, Yanagita T, Kobayashi H (2005) Lithium: Potential Therapeutics Against Acute Brain Injuries and Chronic Neurodegenerative Diseases. *J Pharmacol Sci J Pharmacol Sci* 99:307–321 Available at: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jphs/99/4/99_4_307/_pdf [Accessed March 11, 2018].
- Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva J V, Cullen WK, Anwyl R, Wolfe MS, Rowan MJ, Selkoe DJ

- (2002) Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature* 416:535–539 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11932745>.
- Walsh DM, Selkoe DJ (2007) A beta oligomers - a decade of discovery. *J Neurochem* 101:1172–1184 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17286590> [Accessed May 22, 2013].
- Wang H-W, Pasternak JF, Kuo H, Ristic H, Lambert MP, Chromy B, Viola KL, Klein WL, Stine WB, Krafft GA, Trommer BL (2002a) Soluble oligomers of β amyloid (1-42) inhibit long-term potentiation but not long-term depression in rat dentate gyrus. *Brain Res* 924:133–140.
- Wang H-Y, Li W, Benedetti NJ, Lee DHS (2003) Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors mediate beta-amyloid peptide-induced tau protein phosphorylation. *J Biol Chem* 278:31547–31553.
- Wang J, Ikonen S, Gurevicius K, Groen T van, Tanila H (2002b) Alteration of cortical EEG in mice carrying mutated human APP transgene. *Brain Res* 943:181–190 Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12101040 [Accessed November 19, 2013].
- Weggen S, Eriksen JL, Das P, Sagi SA, Wang R, Pietrzik CU, Findlay KA, Smith TE, Murphy MP, Bulter T, Kang DE, Marquez-Sterling N, Golde TE, Koo EH (2001) A subset of NSAIDs lower amyloidogenic Abeta42 independently of cyclooxygenase activity. *Nature* 414:212–216 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11700559> [Accessed January 12, 2017].
- Wei W, Nguyen LN, Kessels HW, Hagiwara H, Sisodia S, Malinow R (2010) Amyloid beta from axons and dendrites reduces local spine number and plasticity. *Nat Neurosci* 13:190–196 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3310198&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 24, 2013].
- Wells JE, Cross NB, Richardson AK (2012) Toxicity profile of lithium. *Lancet* 379:2338 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22726509> [Accessed May 30, 2013].
- Whitlock JR, Heynen AJ, Shuler MG, Bear MF (2006) Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science* 313:1093–1097 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16931756>.
- Whitson JS, Selkoe DJ, Cotman CW (1989) Amyloid beta protein enhances the survival of hippocampal neurons in vitro. *Science* 243:1488–1490 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2928783> [Accessed May 15, 2014].
- Wildburger NC, Laezza F (2012) Control of neuronal ion channel function by glycogen synthase kinase-3: new prospective for an old kinase. *Front Mol Neurosci* 5:80 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3397315&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 23, 2013].

- Williams RS, Harwood a J (2000) Lithium therapy and signal transduction. *Trends Pharmacol Sci* 21:61–64 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10664610>.
- Williamson R, Scales T, Clark BR, Gibb G, Reynolds CH, Kellie S, Bird IN, Varndell IM, Sheppard PW, Everall I, Anderton BH (2002) Rapid tyrosine phosphorylation of neuronal proteins including tau and focal adhesion kinase in response to amyloid-beta peptide exposure: involvement of Src family protein kinases. *J Neurosci* 22:10–20.
- Witter MP, Wouterlood FG, Naber P a., Van Haeften T (2000) Anatomical organization of the parahippocampal-hippocampal network. *Ann N Y Acad Sci* 911:1–24 Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06716.x> [Accessed January 29, 2017].
- Wolf SA, Kronenberg G, Lehmann K, Blankenship A, Overall R, Staufenbiel M, Kempermann G (2006) Cognitive and physical activity differently modulate disease progression in the amyloid precursor protein (APP)-23 model of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 60:1314–1323 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16806094> [Accessed February 18, 2016].
- Wolfe MS (2012) γ -Secretase inhibitors and modulators for Alzheimer's disease. *J Neurochem* 120 Suppl:89–98 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3254709&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed May 30, 2013].
- Xiao M, Xu L, Laezza F, Yamada K, Feng S, Ornitz DM (2007) Impaired hippocampal synaptic transmission and plasticity in mice lacking fibroblast growth factor 14. *Mol Cell Neurosci* 34:366–377 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17208450> [Accessed March 27, 2018].
- Xie L, Helmerhorst E, Taddei K, Plewright B, Van Bronswijk W, Martins R (2002) Alzheimer's beta-amyloid peptides compete for insulin binding to the insulin receptor. *J Neurosci* 22:RC221 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12006603> [Accessed January 29, 2017].
- Xu H, Gelyana E, Rajsombath M, Yang T, Li S, Selkoe D (2016) Environmental Enrichment Potently Prevents Microglia-Mediated Neuroinflammation by Human Amyloid β -Protein Oligomers. *J Neurosci* 36:9041–9056 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27581448> [Accessed January 9, 2017].
- Xu Z-QQ, Zhang L-QQ, Wang Q, Marshall C, Xiao N, Gao J-YY, Wu T, Ding J, Hu G, Xiao M (2013) Aerobic exercise combined with antioxidative treatment does not counteract moderate- or mid-stage alzheimer-like pathophysiology of APP/PS1 mice. *CNS Neurosci Ther* 19:795–803 Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/cns.12139> [Accessed March 21, 2018].
- Yaar M, Zhai S, Pilch PF, Doyle SM, Eisenhauer PB, Fine RE, Gilcrest BA (1997) Binding of beta-amyloid to the p75 neurotrophin receptor induces apoptosis. A possible mechanism for Alzheimer's disease. *J Clin Invest* 100:2333–2340 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9410912>.
- Yamada K, Ji JJ, Yuan H, Miki T, Sato S, Horimoto N, Shimizu T, Seino S, Inagaki N (2001) Protective Role of ATP-Sensitive Potassium Channels in Hypoxia-Induced

- Generalized Seizure. *Science* (80-) 292:1543–1546 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11375491> [Accessed March 28, 2018].
- Yamazaki T, Koo EH, Selkoe DJ (1997) Cell surface amyloid beta-protein precursor colocalizes with beta 1 integrins at substrate contact sites in neural cells. *J Neurosci* 17:1004–1010 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8994055>.
- Yan P, Bero AW, Cirrito JR, Xiao Q, Hu X, Wang Y, Gonzales E, Holtzman DM, Lee J-MJ-M (2009) Characterizing the appearance and growth of amyloid plaques in APP/PS1 mice. *J Neurosci* 29:10706–10714 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19710322> [Accessed January 6, 2017].
- Yankner BA, Duffy LK, Kirschner DA (1990) Neurotrophic and neurotoxic effects of amyloid beta protein: reversal by tachykinin neuropeptides. *Science* 250:279–282 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2218531> [Accessed May 15, 2014].
- Yeh H-L, Tsai S-J (2008) Lithium may be useful in the prevention of Alzheimer’s disease in individuals at risk of presenile familial Alzheimer’s disease. *Med Hypotheses* 71:948–951 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18760542> [Accessed July 11, 2017].
- Young-Pearse TL, Bai J, Chang R, Zheng JB, LoTurco JJ, Selkoe DJ (2007) A critical function for beta-amyloid precursor protein in neuronal migration revealed by in utero RNA interference. *J Neurosci* 27:14459–14469 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18160654> [Accessed May 30, 2013].
- Yu F, Xu B, Song C, Ji L, Zhang X (2013) Treadmill exercise slows cognitive deficits in aging rats by antioxidation and inhibition of amyloid production. *Neuroreport* 24:342–347 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23518642> [Accessed December 3, 2013].
- Yu Z, Ono C, Aiba S, Kikuchi Y, Sora I, Matsuoka H, Tomita H (2015) Therapeutic concentration of lithium stimulates complement C3 production in dendritic cells and microglia via GSK-3 inhibition. *Glia* 63:257–270 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25179772> [Accessed March 22, 2018].
- Yue X-H, Liu X-J, Mei-Na W, Chen J-Y, Qi JS (2014) Amyloid protein suppresses hippocampal theta rhythm and induces behavioral disinhibition and spatial memory deficit in rats. *acta Physiol Sin* 66:97–106 Available at: <http://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotat-SLXU201402002.htm> [Accessed August 5, 2014].
- Yuskaitis CJ, Jope RS (2009) Glycogen synthase kinase-3 regulates microglial migration, inflammation, and inflammation-induced neurotoxicity. *Cell Signal* 21:264–273 Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0898656808003240?via%3Dihub#fig1> [Accessed March 20, 2018].
- Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, INTERHEART Study Investigators (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364:937–952 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15364185> [Accessed November 23, 2017].

- Zeng Y-Q, Wang Y-J, Zhou X-F (2014) Effects of (-)Epicatechin on the Pathology of APP/PS1 Transgenic Mice. *Front Neurol* 5:69 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24847308> [Accessed April 3, 2018].
- Zhang C, Qiu HE, Krafft G a, Klein WL (1996) Protein kinase C and F-actin are essential for stimulation of neuronal FAK tyrosine phosphorylation by G-proteins and amyloid beta protein. *FEBS Lett* 386:185–188 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8647278>.
- Zhang F, Phiel CJ, Spece L, Gurvich N, Klein PS (2003) Inhibitory Phosphorylation of Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK-3) in Response to Lithium. *J Biol Chem* 278:33067–33077 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796505> [Accessed October 30, 2017].
- Zhang L, Hernández VS, Medina-Pizarro M, Valle-Leija P, Vega-González A, Morales T (2008) Maternal hyperthyroidism in rats impairs stress coping of adult offspring. *J Neurosci Res* 86:1306–1315 Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/jnr.21580> [Accessed July 10, 2017].
- Zhang XX, Heng X, Li T, Li L, Yang D, Zhang XX, Du Y, Doody RS, Le W (2011a) Long-term treatment with lithium alleviates memory deficits and reduces amyloid- β production in an aged Alzheimer's disease transgenic mouse model. *J Alzheimers Dis* 24:739–749 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21321394> [Accessed May 30, 2013].
- Zhang Z, Wu H, Huang H (2016) Epicatechin plus treadmill exercise are neuroprotective against moderate-stage amyloid precursor protein/presenilin 1 mice. *Pharmacogn Mag* 12:139 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27279698> [Accessed April 3, 2018].
- Zhang Z, Zhao R, Qi J, Wen S, Tang Y, Wang D (2011b) Inhibition of glycogen synthase kinase-3 β by *Angelica sinensis* extract decreases β -amyloid-induced neurotoxicity and tau phosphorylation in cultured cortical neurons. *J Neurosci Res* 89:437–447 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21259330> [Accessed July 11, 2017].
- Zhao G, Liu HL, Zhang H, Tong XJ (2015) Treadmill exercise enhances synaptic plasticity, but does not alter β -amyloid deposition in hippocampi of aged APP/PS1 transgenic mice. *Neuroscience* 298:357–366 Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452215003796> [Accessed February 18, 2016].
- Zheng C, Zhang T (2013) Alteration of phase-phase coupling between theta and gamma rhythms in a depression-model of rats. *Cogn Neurodyn* 7:167–172 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24427199> [Accessed July 4, 2017].
- Zheng K, An JJ, Yang F, Xu W, Xu Z-QD, Wu J, Hokfelt TGM, Fisahn A, Xu B, Lu B (2011) TrkB signaling in parvalbumin-positive interneurons is critical for gamma-band network synchronization in hippocampus. *Proc Natl Acad Sci* 108:17201–17206 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21949401> [Accessed April 4, 2018].
- Zhu L-Q, Liu D, Hu J, Cheng J, Wang S-H, Wang Q, Wang F, Chen J-G, Wang J-Z (2010) GSK-3 beta inhibits presynaptic vesicle exocytosis by phosphorylating P/Q-type

calcium channel and interrupting SNARE complex formation. *J Neurosci* 30:3624–3633 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20219996> [Accessed May 30, 2013].

Zhu L-Q, Wang S-H, Liu D, Yin Y-Y, Tian Q, Wang X-C, Wang Q, Chen J-G, Wang J-Z (2007) Activation of Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibits Long-Term Potentiation with Synapse-Associated Impairments. *J Neurosci* 27:12211–12220 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17989287> [Accessed July 11, 2017].