

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
ESPECIALIZAÇÃO EM FARMACOLOGIA

SARAH MICHELLE GONÇALVES NUNES

O USO DE IMUNOSSUPRESSORES COMO POSSÍVEIS
TRATAMENTOS PARA DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Belo Horizonte

2015

SARAH MICHELLE GONÇALVES NUNES

O USO DE IMUNOSSUPRESSORES COMO POSSÍVEIS
TRATAMENTOS PARA DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista Farmacologia.

Orientador: Prof. Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira

Belo Horizonte

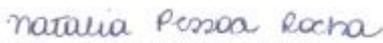
2015

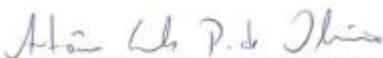
**"O USO DE IMUNOSSUPRESSORES COMO POSSÍVEIS
TRATAMENTOS PARA DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS".**

SARAH MICHELLE GONÇALVES NUNES

Monografia de Especialização defendida e aprovada, no dia **15 de julho de 2015**, pela
Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:


PROFA. ANDREA DE CASTRO PEREZ
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS


DRA. NATÁLIA PESSOA ROCHA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS


PROF. ANTÔNIO CARLOS PINHEIRO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ORIENTADOR

Curso de Especialização em Farmacologia
Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG
Belo Horizonte, 15 de julho de 2015

RESUMO

As doenças neurodegenerativas como doença de Alzheimer, a doença de Parkinson e a esclerose lateral amiotrófica, são enfermidades que afetam regiões do cérebro causando perda irreversível de neurônios. A etiologia dessas doenças é desconhecida, mas sabe-se que a neuroinflamação está associada às mesmas. As respostas inflamatórias envolvendo micróglia e astrócitos contribuem para o desenvolvimento das doenças neurodegenerativas, assim como os mediadores inflamatórios, como as citocinas, podem induzir dano neuronal. O tratamento farmacológico destas desordens ainda é bem limitado. Como a modulação da atividade das células imunes que contribuem para a inflamação poderia ser uma opção terapêutica, este trabalho discute possíveis efeitos neuroprotetores de drogas imunossupressoras em diferentes processos neurodegenerativos. Dentre os imunossupressores que poderiam ser utilizados para tratamento dessas doenças, o trabalho destaca os efeitos de anticorpos anti-TNF- α , e das drogas Rapamicina, Tacrolimus, Tensirolimus e Fingolimod.

Palavras-chave: doenças neurodegenerativas, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, neuroinflamação, imunossupressores.

ABSTRACT

Neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis, are diseases that affect the brain regions causing irreversible loss of neurons. The etiology of these diseases is unknown, but it is known that neuroinflammation is associated with them. Inflammatory responses involving microglia and astrocytes contribute to the development of neurodegenerative diseases and inflammatory mediators such as cytokines can induce neuronal damage. Pharmacological treatment of these disorders is still very limited. As the modulation of the activity of immune cells that contribute to inflammation could be a therapeutic option, this paper discusses the possible neuroprotective effects of immunosuppressant drugs in different neurodegenerative processes. Among the immunosuppressants that could be used to treat these diseases, work highlights the effects of anti-TNF- α antibodies, and drugs Rapamycin, Tacrolimus, Tensirolimus and Fingolimod.

Keywords: neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, neuroinflammation, immunosuppressants.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA1: Micróglia como ator central na neuroinflamação.....	10
FIGURA 2: A via de sinalização de mTOR.....	18
FIGURA 3: Visão esquemática dos efeitos terapêuticos de Tensirolimus em tauopatias.....	22

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS.....	7
2.1 Doença de Alzheimer	7
2.2 Doença de Parkinson	9
2.3 Esclerose lateral amiotrófica.....	9
2.4 Causas.....	10
2.5 Papel da inflamação nas doenças neurodegenerativas	10
3 POSSÍVEIS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS.....	16
3.1 Uso de imunossuppressores como possíveis tratamentos para doenças neurodegenerativas	16
3.1 Anticorpos anti-TNF α	16
3.2 Rapamicina	18
3.3 Tacrolimus	22
3.4 Tensiolimus	22
3.5 Fingolimod (FTY720).....	23
4 CONCLUSÃO	26
REFERÊNCIAS.....	27

1 INTRODUÇÃO

Doenças neurodegenerativas são condições que afetam neurônios de regiões específicas do cérebro, de modo progressivo, causando degeneração e perda irreversível de células (GOODMAN *et al.*, 2012). Apesar do tratamento farmacológico ainda ser bem limitado, há muita pesquisa nos últimos anos devido a grande incidência e ao impacto dessas doenças, principalmente em populações com idade avançada (RANG *et al.*, 2011). Entre as principais doenças neurodegenerativas destacam-se a Doença de Alzheimer, a Doença de Parkinson e a esclerose lateral amiotrófica.

Agentes imunossupressores são fármacos utilizados para atenuar a resposta imune, modulando a ação da micróglia e outras células do sistema imune (GOODMAN *et al.*, 2012). Assim, este trabalho tem o objetivo de discutir o uso destes fármacos como possíveis tratamentos para as doenças neurodegenerativas.

O aumento crescente do número de casos e diagnósticos de doenças neurodegenerativas no mundo, e o fato do tratamento das mesmas ser bem restrito, justifica a importância deste trabalho.

Para esta revisão foi realizada uma pesquisa nas bases de dados dos sites Pubmed e periódicos da CAPES com as seguintes palavras-chave: Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, neurodegenerative diseases, immunosuppressive, neuroinflammation, rapamycin, tacrolimus, tensirolimus, fingolimod, anti-TNF- α .

2 DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

2.1 Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é a mais comum das doenças neurodegenerativas (GLASS *et al.*, 2010). De acordo com a *Alzheimer's Disease International* (ADI), o número de pessoas com Alzheimer foi de 36 milhões em todo o mundo de acordo com um relatório de 2012, e, devido ao envelhecimento da população, esse número irá dobrar nos próximos 20 anos.¹

A DA é um transtorno neurodegenerativo progressivo que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais. O diagnóstico da doença se dá por exclusão, alguns achados são considerados para um diagnóstico de provável DA, dentre eles a presença de síndrome demencial, déficits em 2 ou mais áreas da cognição, piora progressiva da memória, início entre os 40 e 90 anos de idade e a o comprometimento das atividades da vida diária, além do histórico familiar da doença (BRASIL, 2010).

Está associada à perda localizada de neurônios principalmente no hipocampo e parte basal do prosencéfalo. Na microscopia são características da doença as placas senis, que são depósitos de peptídeo β -amilóide ($A\beta$) localizados entre os neurônios, e emaranhados neurofibrilares intraneuronais de proteína Tau (RANG *et al.*, 2011).

A proteína $A\beta$ é um subproduto da proteína precursora amiloide (PPA). Acredita-se que a PPA esteja envolvida em crescimento neuronal, sobrevivência e reparo pós-lesão (LEE *et al.*, 2010). A formação da proteína $A\beta$ a partir da PPA parece resultar da clivagem proteolítica anormal desta proteína (GOODMAN *et al.*, 2012). A clivagem por α -secretase libera um domínio extracelular de PPA solúvel, que possui função fisiológica, esta via é não-amiloidogênica. A clivagem pela β e γ -secretases estão envolvidas com a formação de agregados $A\beta$, ou seja, esta via é

¹ http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/219477/RC63-NGO-ADI.pdf?ua=1

amiloidogênica. A γ -secretase cliva a PPA em diferentes pontos no domínio transmembrana gerando fragmentos de diferentes extensões, incluindo A β 40 e 42, contendo 40 ou 42 fragmentos residuais de PPA respectivamente (RANG *et al.*, 2011).

Agregados de peptídeo A β estimulam a micróglia a produzir mediadores inflamatórios tal como o óxido nítrico (NO), espécies reativas de oxigênio (ROS), fator de necrose tumoral (TNF), interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-18), e prostaglandinas [por exemplo, prostaglandina E₂ (PGE₂)], que podem contribuir para a morte neuronal. Estas linhas de evidência sugerem que o acúmulo de A β contribui diretamente para danos neuronais e contribuem indiretamente através da indução da neuroinflamação, levando a progressão da DA (LEE *et al.*, 2010).

Além de placas senis, formadas pelas placas de A β , os emaranhados neurofibrilares também contribuem para o agravamento da DA. Estes emaranhados são compostos de uma agregação intracelular da proteína tau hiperfosforilada. Em condições normais a proteína tau associa-se a microtúbulos nos neurônios e os estabiliza. Porém na sua forma hiperfosforilada, a tau acumula anormalmente como emaranhados neurofibrilares nos neurônios (LEE *et al.*, 2010).

O tratamento atual para a DA envolve tentativas de melhorar a função colinérgica do sistema nervoso central (SNC) (GOODMAN *et al.*, 2012), sendo utilizados inibidores da acetilcolinesterase, assim como a memantina, um fármaco antagonista dos receptores do tipo NMDA (RANG *et al.*, 2011). O uso da memantina está associado à redução da deteriorização clínica do paciente, porém ainda não se sabe se o efeito é pela redução da excitotoxicidade promovida pelo fármaco (GOODMAN *et al.*, 2012).

A utilização de fármacos colinérgicos promove aumento da secreção e/ou prolongamento da meia-vida da acetilcolina na fenda sináptica em áreas relevantes do cérebro. Sabe-se que a DA, principalmente em casos avançados da doença, causa degeneração das vias colinérgicas cerebrais contribuindo para os deficits característicos da cognição. Diversas abordagens colinérgicas, como agonistas muscarínicos e nicotínicos e compostos para aumentar a liberação da acetilcolina,

foram experimentadas como tratamento para a DA, mas sem efeitos clínicos úteis. Alguns fármacos tiveram alta incidência de efeitos adversos devido à ação colinérgica periférica (BRASIL, 2010).

2.2 Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa também comum, caracterizada pela perda progressiva de neurônios dopaminérgicos na substância negra (WRIGHT *et al.*, 2008) e terminais nervosos no estriado (RANG *et al.*, 2011). Além da perda dopaminérgica a DP é caracterizada pela presença de α -sinucleína contendo inclusões citoplasmáticas chamados corpos de Lewy, mas a origem desses corpos e sua significância de patogenicidade são desconhecidos (BOVÉ *et al.*, 2011). De acordo com as tendências de aparecimento de novos casos da doença, estudos preveem uma duplicação de casos da doença até 2050 (SCHAPIRA, 2008).

A DP é uma doença progressiva. Suas principais manifestações motoras incluem tremor de repouso, bradicinesia, rigidez anormalidades posturais. No entanto, as alterações não são restritas a substância negra. A presença de processo degenerativo além do sistema nigroestriatal pode explicar uma série de sinais esintomas e sinais não motores como distúrbios do sono, hipotensão postural, mudanças emocionais, depressão, ansiedade, sintomas psicóticos, comprometimentos cognitivos e demência (BRASIL, 2010).

O tratamento atual para DP tem o objetivo de aumentar a transmissão dopaminérgica, que inclui a levodopa, geralmente em combinação com a carbidopa e entacapona; agonistas de receptores de dopamina como o pramipexol assim como inibidores da monoamina-oxidase B (MAO-B) como a seleginina (RANG *et al.*, 2011).

2.3 Esclerose lateral amiotrófica

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva que provavelmente está associada a perdas de neurônios motores e fibras musculares, resultando em fraqueza muscular e paralisia (STAATS *et al.*, 2013).

A doença era considerada rara, no entanto, há um número crescente de casos pelo mundo. Quanto à incidência acredita-se que é a mesma em todo o mundo mas não há estudos comparativos ainda sobre o assunto. No mundo a prevalência é de 3 - 8 casos por 100.000 habitantes, sendo que uma incidência elevada é observada em alguns locais, como na ilha de Guam, em Nova Guiné ocidental, e na península de Kii no Japão (PEREIRA, 2006).

O único tratamento disponível para ELA atualmente é o fármaco riluzol. O riluzol inibe a liberação de glutamato, mas também antagoniza os receptores NMDA deste neurotransmissor e bloqueia ainda canais de sódio voltagem dependentes. Porém, este fármaco aumenta a sobrevida em cerca de apenas três meses, não apresentando benefícios sobre a atividade motora. Utilizam-se também fármacos para reduzir a espasticidade, característico da doença. Para este propósito utiliza-se o baclofeno, um fármaco agonista de receptores GABA (GOODMAN *et al.*, 2012).

2.4 Causas

A etiologia da neurodegeneração em muitas doenças ainda é desconhecida (WRIGHT *et al.*, 2008). Algumas destas doenças, como DA e DP, estão associadas à ocorrência de enovelamentos aberrantes de peptídeos e proteínas, mas, as causas da agregação de proteínas e a degeneração no do sistema nervoso central (SNC) são em grande parte desconhecidas, porém, possuem implicações terapêuticas (PEDERSEN e HEGAARD, 2013).

2.5 Papel da inflamação nas doenças neurodegenerativas

A neuroinflamação está associada a muitas doenças degenerativas. Mesmo não representando fator inicial das doenças, as respostas inflamatórias envolvendo micróglia e astrócitos contribuem para a progressão destas doenças. A resposta inflamatória apresenta inicialmente papel de protetor, contribuindo para reparo e proteção do tecido. Porém, a inflamação sustentada pode resultar na produção de fatores tóxicos e lesão tecidual (GLASS *et al.*, 2010).

As células microgliais (Figura 1) são as principais células imunes de sistema nervoso central. Estas células possuem funções de proteção contra lesões do sistema nervoso e contribuem para a manutenção das funções normais dos neurônios. São controladas por fatores produzidos pelos neurônios como neurotrofinas, citocinas e quimiocinas, os quais exercem o controle da sua atividade imune. A micróglia em geral, tem propriedades semelhantes aos macrófagos e, entre suas propriedades está a sua capacidade para secretar citocinas, característicos de células acessórias imunes (STREIT, 2002).

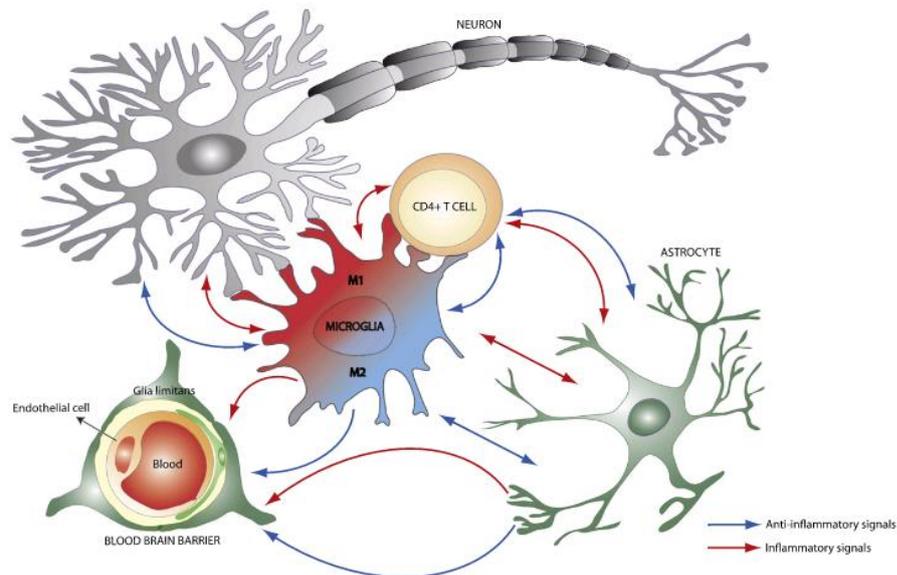


FIGURA1: Micróglia como ator central na neuroinflamação.
Fonte: GONZÁLEZ *et al.*, 2014.

Citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- α , IL-1 β e IL-6 podem atuar diretamente sobre neurônios e causar apoptose como também podem ativar os astrócitos podendo levar a ativação da micróglia (GLASS *et al.*, 2010). Existem evidências de que os mediadores inflamatórios derivados de células não neuronais, como a micróglia, contribuem para a morte neuronal na DP (GLASS *et al.*, 2010 apud HIRSCH e HUNOT, 2009).

Os agregados de proteínas, formados nas doenças neurodegenerativas, são reconhecidos por receptores expressos na micróglia, o que induz a ativação destas células. Dependendo da integração desses sinais de regulação, a micróglia pode adquirir um fenótipo neurotóxico, produzindo citocinas pró-inflamatórias e espécies

reativas de oxigênio (ROS), ou neuroprotetor, secretando fatores neurotróficos e mediadores anti-inflamatórios (GONZÁLEZ *et al.*, 2014).

Para induzir dano neuronal a micróglia pode produzir espécies tóxicas de oxigênio e nitrogênio causando dano oxidativo direto. Porém também pode estimular a liberação de grandes quantidades de glutamato pelo neurônios, que pode induzir ação neurotóxica mediada por receptores ionotrópicos de glutamato nos neurônios. Concentrações elevadas de glutamato extracelulares promovem excitotoxicidade, que está envolvida nas condições patológicas de várias doenças neurodegenerativas (GONZÁLEZ *et al.*, 2014).

Quanto ao dano induzido por citocinas inflamatórias, células microgliais são a principal fonte de TNF- α no cérebro, citocina esta que pode promover morte neuronal direta por meio da estimulação de receptores TNF1 (SEDDER e MCDERMOTT, 2014). Além disso, tal citocina pode estimular o aumento da liberação de glutamato pelas células microgliais e diminuir a captação deste neurotransmissor por astrócitos, causando então exacerbação do glutamato extracelular e uma maior perda neuronal (CHAO *et al.*, 1995; HU *et al.*, 2000). Estudos demonstraram que o TNF- α promove degeneração de neurônios dopaminérgicos na substância negra contribuindo para progressão da DP (EZCURRA *et al.*, 2010; BLOCK *et al.*, 2004).

Apesar de evidências sugerirem que a micróglia é o principal mediador da inflamação, os astrócitos também estão envolvidos na reparação e regulação do tecido nervoso e imunidade do sistema nervoso central. Durante um processo neurodegenerativo, estas células possuem comportamento semelhante ao da micróglia podendo contribuir para a neuroinflamação ou proteção (PEKNY *et al.*, 2014).

Em lesões no SNC, astrócitos são ativados e migram para o local lesionado formando uma cicatriz glial, conhecida como astrogliose. Estudos mostraram a astrogliose associada à DP através de necropsias onde foram encontradas as cicatrizes nos portadores da doença e também a DA, onde foi encontrada ao lado de

depósitos A β , sugerindo papel importante dos astrócitos em atenuar formação dessas placas em DA (PEKONY *et al.*, 2014).

Os neurônios motores localizados na medula espinhal e córtex motor são os afetados na ELA. Uma neuroinflamação pode ser encontrada nas áreas afetadas no SNC e na medula espinhal dos portadores da doença. Tal inflamação é caracterizada por acúmulo de micróglia e astrócitos e produção elevada de moléculas citotóxicas como espécies reativas de oxigênio e mediadores inflamatórios como COX-2, e citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 β e IL-6 (MCGEER e MCGEER, 2002).

Embora no estudo da neuroinflamação o foco esteja nas células gliais, evidências apontam que os neurônios possuem papel importante na regulação da inflamação. Eles podem induzir efeitos sobre a fisiologia da micróglia, através de inúmeros mecanismos, não só em respostas pró-inflamatórias mas também anti-inflamatórias (GONZÁLEZ *et al.*, 2014).

Outras células importantes para reconhecer e responder aos antígenos do SNC são as células periféricas, dentre elas estão as células T. Em condições normais, as células T CD4⁺ expressam receptores específicos para antígenos do SNC regulando, positivamente, processos como a consolidação da memória do hipocampo e, a longo prazo, neurogênese. Estas células participam da regulação da inflamação através de produção de vários mediadores da inflamação que atuam sobre a micróglia (GONZÁLEZ *et al.*, 2014).

Assim, com essa influência sobre a micróglia, alguns estudos tem mostrado que células TCD4⁺ inflamatórias estão infiltradas no SNC de muitas doenças neurodegenerativas. Evidências apoiam a ideias de que respostas mediadas pelas células T no SNC estão envolvidas com a progressão de processos neurodegenerativos (GONZALEZ; PACHECO, 2014).

A CD200, uma glicoproteína também envolvida na modulação da resposta imune expressa em uma variedade de tipos de células, incluindo os neurônios, interage de forma direta com receptores CD200R em células da linhagem mieloide, tais como

macrófagos/micróglia. Essa interação CD200-CD200R, supõem-se exercer sinal inibitório para que a micróglia e demais células mieloides suprimam proliferação induzida e secreção de NO, IL-5, IL-13 e IL-6, protegendo os neurônios do SNC de danos inflamatórios de células T induzidas por ativação de células mieloides (JENMALM *et al.*, 2006).

Com base nessas informações, MEUTH *et al.* (2008), realizaram um estudo a fim de investigar a expressão na superfície celular de CD200 em neurônios do hipocampo de animais, e expressão correspondente de CD200R, num modelo de esclerose múltipla. Os autores defenderam a importância da interação CD200-CD200R para regulação das respostas imunes mediadas por macrófagos/micróglia sendo que, no estudo, o rompimento dessa interação dobrou o número de células infiltrantes no sistema imunológico e causou um aumento na fração de células T encontradas na medula espinhal. Sendo assim, a via CD200-CD200R é um possível alvo terapêutico para desordens inflamatórias do SNC.

WALKER *et al.* analisaram a expressão de CD200 e CD200R em tecidos cerebrais humanos de afetados por DA e constataram que CD200 é abundante no cérebro enquanto CD200R parece estar presente em níveis mais baixos e que nos tecidos cerebrais doentes apresentam com déficit de ambos. Demonstraram ainda que a expressão de CD200R por micróglia humana é significativamente menos que que em macrófagos e que sua expressão em ambos os tipos de células pode ser aumentada pelas citocinas antiinflamatórias IL4 e IL-13, porém, lembraram que a expressão dessas citocinas é baixa em cérebros humanos idosos.

Além das citocinas, proteínas do sistema do complemento foram encontradas em estreita associação com placas senis em DA. Dados mostraram que as placas amiloides são caracterizadas por produtos da ativação do sistema de complemento e aglomerados da micróglia ativada (LEE *et al.*, 2010). Estudos *in vitro* mostraram que o principal constituinte das placas senis pode ativar o sistema do complemento e potencializar a produção de citocinas como IL-1 e IL-6 que podem causar desregulação da A β (GOOL *et al.*, 2003).

Diferentes trabalhos investigaram o potencial efeito de drogas anti-inflamatórias para tratamento de doenças neurodegenerativas. Estudos epidemiológicos sugerem que tais drogas podem atrasar a DA (SHI *et al.*, 2011). Sabe-se que os antiinflamatórios não-esteroidais possuem um efeito protetor quando foi avaliado risco de se desenvolver DA, para populações onde o uso destes medicamentos foi de dois anos ou mais. Porém em ensaios clínicos os resultados não foram satisfatórios (GOOL *et al.*, 2003).

3 POSSÍVEIS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

3.1 Uso de imunossupressores como possíveis tratamentos para doenças neurodegenerativas

Como descrito anteriormente, as doenças neurodegenerativas como DA, DP e ELA possuem um caráter de inflamação, em que a micróglia e outras células imunes contribuem para evolução deste processo. Desta forma, a modulação da atividade destas células e também da inflamação poderia ser uma opção terapêutica para o tratamento dessas doenças (GLASS *et al.*, 2010). A seguir, são discutidos possíveis efeitos neuroprotetores de drogas imunossupressoras em diferentes processos neurodegenerativos.

3.1 Anticorpos anti-TNF α

TNF- α é uma citocina reconhecida pela sua atividade antitumoral. No SNC, TNF- α influencia processos fisiológicos incluindo a promoção da apoptose e indução de resposta imune inata durante neurodegeneração (GABBITA *et al.*, 2012).

TNF é sintetizado como uma proteína monomérica transmembrana (tmTNF) e clivado pela metaloprotease enzima conversora de TNF (TACE) em um trímero solúvel circulante (solTNF). Tanto tmTNF e solTNF são biologicamente ativos e podem ser sintetizados no SNC pela micróglia, astrócitos e algumas populações de neurônios (MCCOY; TANSEY, 2008).

Estudos clínicos mostraram a relevância de TNF na DA. Um estudo de Zhao *et al.* (2003) analisou a citocina em locais neuroanatômicos cerebrais vulneráveis de DA para casos diagnosticados como danos cognitivos leves e comparou com controles correspondentes às idades. O TNF cortical e hipocampal encontrados para os diagnosticados com DA foram significativamente elevados quando comparados aos respectivos controles.

Cereda *et al.* (2008) analisaram a possível implicação de TNF na patogênese de ELA. Nos ensaios, tanto TNF- α como seus receptores solúveis estavam

significativamente aumentados no plasma de pacientes com ELA. Os autores mostraram que a concentração de TNF plasmática elevada está presente no início da doença e ligeiramente diminuídas na progressão da doença. Esta constatação sugere que a via TNF poderia ser ativada na primeira fase da doença.

Vários dados suportam a hipótese de que TNF e a superóxido dismutase (SOD1) participam de uma via celular comum. Existe uma correlação inversa entre a expressão de TNF e SOD1; sugere-se que aumentando os níveis de SOD1 pode-se reduzir os efeitos citotóxicos da citocina. Mais uma vez destaca-se a importância de TNF- α nas doenças degenerativas (CEREDA *et al.*, 2012).

Níveis elevados de TNF no SNC estão associados a danos neuronais (GONZÁLEZ *et al.*, 2014). Outros estudos demonstram a relação entre excesso dessa citocina inflamatória e a patologia da DA, assim, sugere-se que um tratamento anti-TNF poderia contribuir para a redução do desenvolvimento desta condição patológica (SHI *et al.*, 2011).

Uma série de mecanismos limitam a atividade de TNF durante respostas inflamatórias. Inibidores endógenos identificados incluem prostaglandinas e AMP cíclico, que limitam a produção desta citocina, glicocorticoides que são produzidos quando os níveis de TNF estão elevados (MCCOY e TANSEY, 2008 *apud* CORTI e GHEZZI, 2004). Existem também certo número de inibidores de TNF com base proteica, que são chamados de agentes biológicos. Dentre esses inibidores estão o infliximab, etanercept, adalimumab, os quais se diferem pelo modo de ação e especificidade, mas todos se ligam a tmTNF e previne a ligação aos receptores de TNF (MCCOY e TANSEY, 2008).

Já foi relatado que a administração de etanercept, uma proteína anti-TNF, melhora a cognição de pacientes com DA com início da doença moderado a tardio (TOBINIK e GROSS, 2006).

No estudo de Shi *et al.* (2011) realizado com o Influximab, um anticorpo monoclonal anti-TNF- α , foi demonstrado que a droga diminui placas amiloides e diminui a fosforilação de Tau em camundongos transgênicos para DA do tipo APP / PS1 com

12 meses de idade. De acordo com os autores a imunoterapia anti-TNF- α pode oferecer uma abordagem terapêutica para DA e outras doenças degenerativas as quais TNF esteja envolvida na patogênese como DP e ELA.

Outro estudo testou a hipótese de que a neutralização de TNFSF10 (fator de necrose tumoral superfamília, membro 10), poderia trazer melhora da função cognitiva para DA. Realizaram testes em camundongos machos 3xTg-AD e mostraram que nestes animais a neutralização de TNFSF10 reduz a expressão de seu receptor TNFRSF10B, restaura o comportamento cognitivo e reduz a expressão de moléculas inflamatórias. Tais resultados confirmam que as citocinas da família TNF contribuem para os processos neurodegenerativos e um tratamento anti-TNF poderia melhorar processos cognitivos (CANTARELLA *et al.*, 2015).

GABBITA *et al.* (2012) realizaram experimentos onde camundongos machos transgênicos 3 x TgAD, foram tratados com um inibidor de TNF. Os dados indicaram que a modulação com o inibidor é segura, reduz TNF no SNC e melhora as funções cognitivas nas fases iniciais da doença. Ressaltaram que é importante avaliar, à longo prazo, dosagens que abrangem estados posteriores da doença sobre o desenvolvimento das características patológicas de DA, como acúmulo de A β e Tau, porém, no estudo, não foi observado aumento na deposição de placas A β .

3.2 Rapamicina

A rapamicina é um antibiótico e imunossupressor natural, um macrolídeo produzido por *Streptomyces hygroscopicus*, utilizado para prevenir rejeição de transplante de órgãos. Ela influencia processos celulares por inibição da atividade do alvo de rapamicina em mamíferos (mTOR). Estudos sugerem esta droga como um potente agente contra doenças neurodegenerativas (ASO e FERRER, 2013). É considerada um potente imunossupressor uma vez que inibe a ativação de células T (STAATS *et al.*, 2013).

O mTOR é essencial para coordenação de sinais intra e extracelulares quanto ao crescimento, divisão e diferenciação celular (Figura 2). Ele pode ser encontrado em

dois diferentes complexos dentro das células mTORC1 e mTORC2. mTORC1 é o mais inibido pela Rapamicina (YATES *et al.*, 2013).

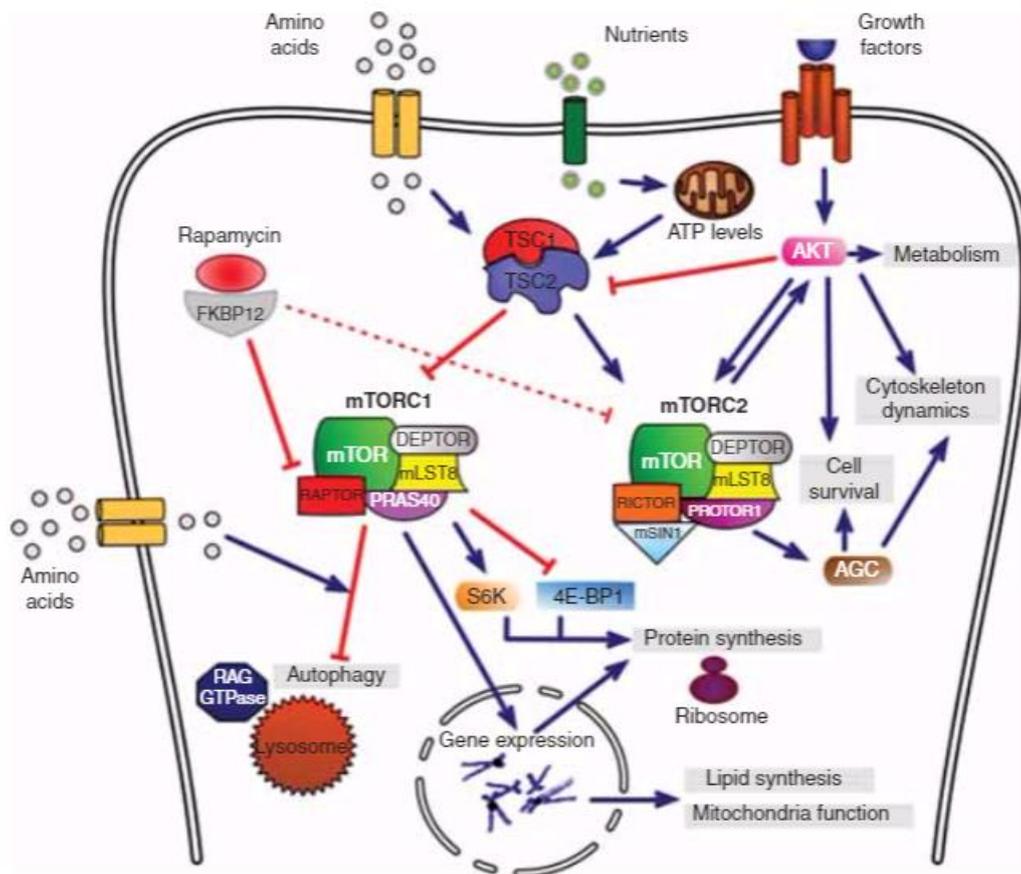


FIGURA 2: A via de sinalização de mTOR.
Fonte: ASO; FERRER, 2013

A inibição da sinalização da mTOR pela rapamicina resulta na promoção de processos catabólicos, na regulação da síntese da proteína necessária para plasticidade neuronal e na indução da autofagia (ASO e FERRER, 2013). A autofagia é um processo catabólico em que organelas celulares ou proteínas de longa duração ou aberrantes são degradadas por lisossomos para reciclar aminoácidos e moléculas que são necessárias para reconstruir novos componentes celulares. Em neurônios, a autofagia é essencial para manter a homeostase celular basal (BOVÉ *et al.*, 2011).

Um estudo de Yates *et al.* (2013) avaliou o padrão de expressão de genes regulados por mTOR e também a sinalização desse alvo de rapamicina em cérebros de pacientes com DA. Constataram que a disfunção da via mTOR é um fator de risco

para a doença pois a via controla as funções moleculares relativas à regulação do ciclo celular, morte celular e diversas vias metabólicas. Supõem-se ainda que a cascata de sinalização mTOR não funcional permite avaliar a suscetibilidade de o indivíduo desenvolver DA.

Dessa forma o uso da rapamicina para doenças degenerativas com acúmulo anormal de agregados de proteína seria benéfico. Além disso, estudos apresentam outros benefícios da rapamicina como neuroproteção, melhora da cognição e redução dos níveis de proteína amiloide. Várias linhas de pesquisa apresentam evidências de mTOR estar envolvido na progressão de doenças neurodegenerativas (ASO; FERRER, 2013).

Malagelada *et al.* (2010) realizaram um estudo neurônios do hipocampo de ratos Sprague-Dawley num modelo de DP induzido por MPTP e sugeriram que a rapamicina pode atenuar a degeneração nigroestriatal possuindo atividade neuroprotetora e que essas propriedades neuroprotetoras da rapamicina decorrem de sua capacidade de bloquear algumas ações de mTOR.

O aumento da atividade de mTOR também é observada em estudos com modelos celulares e animais de DA. Foi observado que a hiperativação de mTOR é paralela à progressão temporal e regional de Tau e A β . Sugere-se que essa hiperativação é causada por A β e resulta na diminuição da autofagia e pode diretamente contribuir para a hiperfosforilação de Tau. Tudo isso contribui ainda mais para acumulação de Tau e A β . A inibição de mTOR com rapamicina resultou numa diminuição de acúmulo de A β (A β 42) e atenuou o acúmulo de Tau. Os estudos propuseram que a hiperativação de mTOR mediada por A β pode contribuir para defeitos cognitivos na DA (CACCAMO *et al.*, 2010; SPILMAN *et al.*, 2010).

Como já mencionado, aumentar a autofagia é benéfico em modelos de doenças neurodegenerativas. Um estudo com rapamicina em camundongos knockout (RAG1 - / -) super-expressando o gene SOD1G93A, demonstrou que a fosforilação de mTOR é diminuída e marcadores de autofagia são aumentados pelo uso da droga. Sugeriram ainda que a rapamicina não afeta o início da doença mas aumenta a sobrevivência devido ao aumento do efeito protetor induzido pela autofagia, porém,

esse efeito neuroprotetor pode ser mascarado pelo efeito imunossupressor o qual é prejudicial para ELA (STAATS *et al.*, 2013).

Um estudo usou análogos semi-sintéticos de rapamicina os quais não são imunossupressores e se ligam seletivamente a um tipo de imunofilina (proteínas de ligação) e a subunidades do tipo L dos canais de cálcio voltagem dependentes. O estudo tinha o objetivo de interromper a interação com mTOR interrompendo a atividade imunossupressiva e mantendo a neuroprotetora e eles mostraram que essa ligação a imunofilinas e aos canais de cálcio também é importante para atividade neuroprotetora além de sugerir que o influxo de cálcio é também um mecanismo de neurodegeneração uma vez que está relacionado à excitotoxicidade (RUAN *et al.*, 2008).

Além da atividade neuroprotetora, um estudo mostrou também a Rapamicina como um agente para aliviar efeitos secundários causados para tratamento prolongado com levodopa. Em modelos de DP, o tratamento a longo prazo com levodopa provoca o aparecimento de movimentos involuntários denominado discinesias. Essa discinesia foi correlacionada ao aumento da sinalização de mTOR provocado pela levodopa, o mecanismo para este fenômeno ainda não está bem elucidado. Entretanto, a co-administração de rapamicina com levodopa impediu a ativação de mTOR nos neurônios do estriado atenuando a discinesia (SANTINI *et al.*, 2009).

Contudo, os efeitos da rapamicina não são apenas benéficos. Existem evidências de que a mesma aumenta a toxicidade amiloide e promove atrofia do cérebro. Também promove inibição da plasticidade sináptica, o que é um grande contra-argumento da sua utilização, não só em DA, mas também em outras doenças neurodegenerativas (ASO; FERRER, 2013). Em um modelo animal de estudo de ELA, a rapamicina acelerou o curso da doença e os processos patológicos, porém, os autores sugerem novos estudos a fim de detalhar mecanismos de autofagia na doença (ZHANG *et al.*, 2011).

3.3 Tacrolimus

O tacrolimus é um fármaco imunossupressor muito utilizado em transplantes geralmente bem tolerado e biodisponível por via oral, justificando sua utilização clínica. Seus efeitos no sistema imune são bem caracterizados e estão relacionados à sua ligação à proteína imunofilina. Sabe-se que este complexo Tacrolimus-imunofilina também tem propriedades neuroprotetoras, porém, os mecanismos ainda não são compreendidos (WRIGHT *et al.*, 2008).

Um estudo com ratos que receberam receberam injeções excitotóxicos (0,6 mL de ácido ibotênico) comparados tratados com tacrolimus e comparados a grupos controle, demonstrou que, apesar de não possuir efeito sobre a proliferação da micróglia, tacrolimus teve um efeito sobre o número de células T infiltrantes nos animais tratados, além de retardar o processo de morte celular dos neurônios dopaminérgicos. Tal estudo sugere que tacrolimus pode proteger os neurônios do estresse oxidativo (WRIGHT *et al.*, 2008).

3.4 Tensirolimus

O tensirolimus é um análogo da rapamicina. Estudos em camundongos mostraram que o mesmo melhora a função motora, pelo mecanismo de aumentar a autofagia nos agregados tóxicos de proteínas (ASO; FERRER, 2013).

Em uma variedade de doenças neurodegenerativas onde Tau é hiperfosforilada anormalmente formando emaranhados neurofibrilares seria válido considerar tal proteína como alvo terapêutico, assim como considerar a autofagia um mecanismo válido para depuração dessa proteína (JIANG *et al.*, 2014).

O estudo de Jiang *et al.* (2014) fornece as primeiras evidências de que tensirolimus aumenta a eliminação autofágica de proteína Tau. Tal estudo sugere que tensirolimus diminui a quantidade de Tau hiperfosforilada em culturas de células e que a indução de autofagia contribui para essa redução. Relatam que pela primeira vez foi demonstrado que atividade de GSK-3b, a mais importante Tau quinase, foi marcadamente diminuída após o tratamento, o que implica que a inativação de GSK-

3b pode contribuir para a redução da hiperfosforilação de Tau, induzida por tensirolimus (Figura 3). Os autores sugerem que o tratamento com a droga resgata significativamente déficits de aprendizagem.

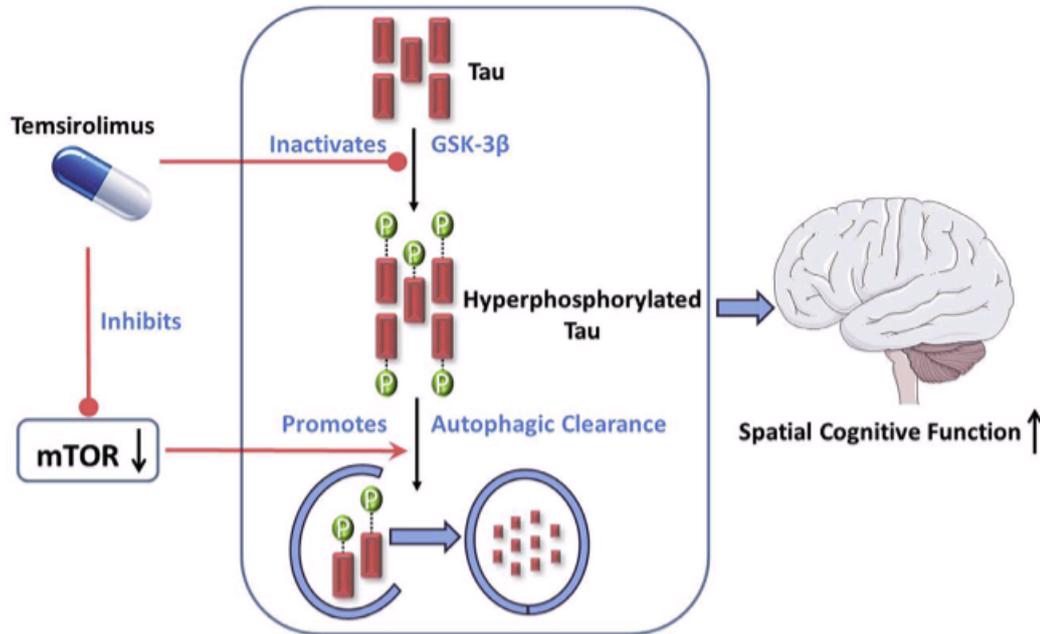


FIGURA 3: Visão esquemática dos efeitos terapêuticos de Tensirolimus em tauopatias.
Fonte: JIANG *et al.*, 2014

Como já referido, o acúmulo A β é um importante marco patológico na DA e a autofagia está envolvida na depuração desses agregados. Assim, um outro estudo de Jiang *et al.* (2014) sugere que tensirolimus melhora a autofagia de emaranhados A β em culturas de células, possivelmente através da inibição de mTOR. Mais uma vez mostraram que a droga melhora déficits cognitivos espaciais em animais, sugerindo então que a mesma pode representar uma estratégia terapêutica para o tratamento de DA.

3.5 Fingolimod (FTY720)

O Fingolimod, também conhecido como FTY720, é um imunomodulador para tratamento oral de esclerose múltipla remitente-recorrente (NODA *et al.*, 2013). A droga é sintética, mas é derivada da *Isaria sinclairii*. Em ratos, foi demonstrado que Fingolimod administrado oralmente, fica localizado na matéria branca do SNC, preferencialmente perto da bainha de mielina (FUKUMOTO *et al.*, 2014).

FTY720 é fosforilado pela esfingosina quinase, resultando em um agonista do receptor da esfingosina-1-fosfato (S1P), receptor esse que é acoplado à proteína G (NODA *et al.*, 2013). Tal receptor fica localizado nos linfócitos e atravessa a barreira hematoencefálica para se ligar ao receptor 1 da S1P localizado nas células neuronais do SNC. Ao atuar como um agonista funcional dos receptores S1P nos linfócitos, o fingolimod provoca uma redistribuição dos linfócitos em vez de depleção, essa redistribuição reduz a infiltração de linfócitos patogênicos no SNC onde estariam envolvidos na inflamação e lesão do tecido nervoso (MENNA *et al.*, 2013). Essa ligação ao receptor também provoca uma infrarregulação da produção de citocinas pró-inflamatórias e supra regulação da produção de fatores neurotróficos pela micróglia e consequente aumento do efeito neuroprotetor (FUKUMOTO *et al.*, 2014).

Um estudo de NODA *et al.* (2013) em culturas de células, examinou a expressão do receptor S1P na micróglia e os efeitos potenciais de Fingolomod. Eles notaram que a expressão do receptor pode diminuir sob condições inflamatórias, mas o uso de FTY720 inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias pela micróglia, além de aumentar a liberação de fatores neurotróficos, possuindo então um efeito neuroprotetor. Os mecanismos da ativação microglial ainda são desconhecidos. Porém, como atravessa a barreira hemato-encefálica, os autores acreditam que Fingolimod seja um agente promissor para tratamento da esclerose múltipla e outras doenças neurológicas associadas à ativação da micróglia.

Doi *et al.* (2013) demonstrou em culturas de células neuronais, que os neurônios expressam receptores S1P em todos os seus subtipos. Também mostraram que FTY720-P, o metabólito ativo de Fingolimod, suprime a neurotoxicidade induzida por A β 1-42 e que, além disso, induz a produção de fator neurotrófico derivado cerebral (BDNF). Os autores sugerem ainda que o efeito protetor de FTY720-P está relacionado ao BDNF. E concluem que a droga é uma terapêutica promissora para o tratamento não só de esclerose múltipla, mas para as várias doenças neurodegenerativas como a DA.

Adicionalmente, o estudo de Fukumoto *et al.* (2014) investigou a eficácia de Fingolimod no comprometimento cognitivo em um modelo com camundongos

macho C57BL / 6J com 7-8 semanas de idade, onde uma neurotoxicidade foi provocada com A β . Este estudo sugere também que a droga melhora deficiências cognitivas e que esse efeito foi acompanhado por uma restauração na produção de BDNF, confirmando estudos anteriores.

Outro estudo com FTY720 e seu metabólito ativo FTY720-P mostrou que os mesmos são neuroprotetores contra morte excitotóxica em culturas de células já que os mesmos foram eficazes na proteção dos neurônios corticais contra a toxicidade de NMDA. Mostrou ainda que essa neuroproteção foi mediada por S1P já que foi atenuada por uma toxina que inibe a subunidade da proteína Gi e foi anulada pelo antagonista S1P, W146 (MENNA *et al.*, 2013).

4 CONCLUSÃO

Doenças neurodegenerativas estão ganhando cada vez mais importância frente à população, pois a quantidade de diagnósticos é crescente e os tratamentos farmacológicos para essas condições neurodegenerativas ainda são bem limitados, o que torna necessária a pesquisa de novos fármacos. Vários estudos estão sendo realizados com drogas imunossupressoras como anticorpos anti-TNF α , Tensirolimus, Rapamicina, Tacrolimus e fingolimod, dentre outros não citados aqui neste trabalho e apontam estas drogas com grande potencial terapêutico para tratamento de doenças neurodegenerativas. No entanto, novas pesquisas são imprescindíveis a fim de avaliar os efeitos sistêmicos e efeitos a longo prazo desses fármacos, principalmente em humanos.

REFERÊNCIAS

- ASO, Ester; FERRER, Isidre. It may be possible to delay the onset of neurodegenerative diseases with an immunosuppressive drug (rapamycin). **Expert Opin. Biol. Ther.** Informa UK, 2013
- BLOCK, F; LOSS, M.; FROHN, C.; SCHWARZ, M. Association between inflammation and nigral neuronal damage following striatal excitotoxic lesion. **Brain Research.** v. 998, 13 p. 29–35, 2004.
- BOVÉ, Jordi; VICENTE, Marta Martínez; VILA, Miquel. Fighting neurodegeneration with rapamycin: mechanistic insights. **Nature Reviews/ Neuroscience.** v.12, p. 437-452, 2011.
- BRASIL. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. v. 2, p. 103-124, 2010.
- BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de atenção a saúde. Portaria SAS/MS Nº 228 de 10 de maio de 2010. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas. Doença de Parkinson.
- CACCAMO, Antonella; MAJUMDER, Smita; RICHARDSON, Arlan; STRONG, Randy; ODDO, Salvatore. Molecular interplay between mammalian target of rapamycin (mTOR), amyloid- β , and tau effects on cognitive impairments. *J. Biol. Chem.* v. 285, p. 13107–13120, 2010.
- CANTARELLA, Giuseppina; BENEDETTO, Giulia Di; PUZZO, Daniela, PRIVITERA, Lucia; LORETO, Carla; SACCONI, Salvatore; GIUNTA, Salvatore; PALMERI, Agostino; BERNARDINI, Renato. Neutralization of TNFSF10 ameliorates functional outcome in a murine model of Alzheimer’s disease. **Brain.** v. 138, p. 203–216, 2015.
- CEREDA, Cristina; BAIOCCHI, Chiara; BONGIOANNI, Paolo; COVA, Emanuela; GUARESCHI, Stefania; METELLI, Maria Rita; ROSSI, Bruno; SBALSI, Ilaria; CUCCIA, Maria Clara; CERONI, Mauro. TNF and sTNFR1/2 plasma levels in ALS patients. **Journal of Neuroimmunology.** v. 194, p.123-131, 2008.
- CEREDA, Cristina; GAGLIARD, Stella; COVA, Emanuela; DIAMANTI, Luca; CERONI, Mauro. The Role of TNF-Alpha in ALS: New Hypotheses for Future Therapeutic Approaches. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, v.20, 2012.
- CHAO, C. C.; HU, S. X.; EHRLICH, L.; PETERSON, P. K. Interleukin-1 and tumor necrosis factor- α synergistically mediate neurotoxicity: involvement of nitric oxide and of *n*-methyl-d-aspartate receptors. **Brain, Behavior, and Immunity.** v. 9, p.355–365, 1995.
- DOI, Yukito; TAKEUCHI, Hideyuki; HORIUCHI, Hiroshi; HANYU, Taketo; KAWANOKUSI, Jun; JIN, Shijie; PARAJULI, Bijay; SONOBE, Yoshifumi; MIZUNO, Tetsuya; SUZUMURA, Akio. Fingolimod phosphate attenuates oligomeric amyloid β -induced neurotoxicity via increased brain-derived neurotrophic factor expression in neurons. *Plos one*, v. 8, n. 4, 2013.

EZCURRA, Ana Laura De Lella; CHERTOFF, Mariela; FERRARI, Carina; GRACIARENA, Mariana; PITOSI, Fernando. Chronic expression of low levels of tumor necrosis factor- α in the substantia nigra elicits progressive neurodegeneration, delayed motor symptoms and microglia/macrophage activation. *Neurobiology of Disease*. v. 37, p. 630–640, 2010.

FUKUMOTO, Kazuya; MIZOGUCHI, Hiroyuki; TAKEUCHI, Hideyuki; HORIUCHI, Hiroshi; KAVANOKUSHI, Jun; JIN, Shijie; MIZUNO, Tetsuya; SUZUMURA, Akio. Fingolimod increases brain-derived neurotrophic factor levels and ameliorates amyloid –induced memory impairment. *Behavioural Brain Research*, v. 268, p. 88-93, 2014.

GABBITA, S Prasad; SRIVASTAVA, Minu K.; ESLAMI, Pirooz; JOHNSON, Ming F.; KOBRITZ, Naomi K.; TWEEDIE, David; GREIG, Nigel H.; ZEMLAN, Frank P.; SHARMA, Sherven P.; HARRIS-WHITE, Marni E. Early intervention with a small molecule inhibitor for tumor necrosis factor- α prevents cognitive deficits in a triple transgenic mouse model of Alzheimer’s disease. *Journal Of Neuroinflammation*. v. 9, 2012.

GEORGES, Jean. ADI Intervention regional WHO meetings. Disponível em http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/219477/RC63-NGO-ADI.pdf?ua=1 Acesso em 5 abr. 2015.

GLASS, Christopher K.; SAIJO, Kaoru; WINNER, Beate; MARCHETTO, Maria Carolina; GAG, Fred H. Mechanisms Underlying Inflammation in Neurodegeneration. *Cell*. v. 140, p. 918–934, 2010.

GONZÁLEZ, Hugo; ELGUETA, Daniela; MONTOYA, Andro; PACHECO, Rodrigo. Neuroimmune regulation of microglial activity involved in neuroinflammation and neurodegenerative diseases. / *Journal of Neuroimmunology* 274 , 1-13, 2014.

GONZÁLEZ, Hugo; PACHECO, Rodrigo. T-cell-mediated regulation of neuroinflammation involved in neurodegenerative diseases. *Journal of Neuroinflammation*. v. 11:201, 2014.

GOODMAN, Louis Sanford; GILMAN, Alfred; BRUNTON, Laurence L. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 12.ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

GOOL, W. A. V.; AISEN, P. S.; EIKELENBOOM, P. Anti-inflammatory therapy in Alzheimer’s disease: is hope still alive. *J Neurol*. v. 250, p. 788–792, 2010.

HANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; Flower, R. J.; HENDERSON, G. **Farmacologia**. 7ª ed. Elsevier, 2011.

HU, Shuxian; SHENG, Wen S.; EHRLICH, Laura C.; PETERSON, Phillip K.; CHAO, Chun C. Cytokine Effects on Glutamate Uptake by Human Astrocytes. *Neuroimmunomodulation*. v.7, p.153–159, 2000.

JENMALM, Maria C.; CHERWINSKI, Holly; BOWMAN, Edward P.; PHILLIPS, Joseph H.; SEDGWICK, Jonathon D. Regulation of myeloid cell function through the CD200 receptor. **The Journal of Immunology**. v. 176, n. 1 p.191-199, 2006.

JIANG, Teng; YU, Jin-Tai; ZHU, Xi-Chen; ZHANG, Qiao-Quan; CAO, Lei; WANG, Hui-Fu; TAN, Meng-Shan; GAO, Qing; QIN, Hao; ZHANG, Ying-Dong; TA, Lan. Temsirolimus attenuates tauopathy in vitro and in vivo by targeting tau hyperphosphorylation and autophagic clearance. **Neuropharmacology**. v. 85 p. 121-130, 2014.

JIANG, Teng; YU, Jin-Tai; ZHU, Xi-Chen; TAN, Meng-Shan; WANG, Hui-Fu; CAO, Lei; ZHANG, Qiao-Quan; SHI, Jian-Quan; GAO, Li; QIN, Hao; ZHANG, Ying-Dong; TAN, Lan. Temsirolimus promotes autophagic clearance of amyloid and provides protective effects in cellular and animal models of Alzheimer's disease. **Pharmacological Research**. v. 81 p. 54–63, 2014.

LEE, Young-Jung; HAN, Sang Bae; NAM, Sang-Yoon; OH, Ki-Wan; HONG, Jin Tae. Inflammation and Alzheimer's disease. **Arch Pharm Res**. v. 33, n. 10, p. 1539-1556, 2010.

MALAGELADA, C.; JIN, Z. H.; JACKSON-LEWIS, V.; PRZEDBORSKI, S.; GRENNE, L. A. Rapamycin protects against neuron death in in vitro and in vivo models of Parkinson's disease. **J. Neurosci**. v. 30, p. 1166–1175, 2010.

MCCOY, Melissa K.; TANSEY, Malú G. TNF signaling inhibition in the CNS: implications for normal brain function and neurodegenerative disease. **Journal of Neuroinflammation**, v. 5. n. 45, 2008.

MCGEER, P.L.; MCGEER, E.G. Inflammatory processes in amyotrophic lateral sclerosis. **Muscle Nerve**. v. 26, p. 459–470. 2002.

MENNA, Luisa Di; MOLINARO, Gemma; NUZZO, Luigi Di; RIOZZI, Barbara; ZAPPULLA, Cristina; POZZILLI, Carlo; TURRINI, Renato; CARACI, Filippo; COPANI, Agata; BATTAGLIA, Giuseppe; NICOLETTI, Ferdinando; BRUNO, Valeria. Fingolimod protects cultured cortical neurons against excitotoxic death. **Pharmacological Research**. v. 67, p. 1–9, 2013.

MEUTH, Sven G.; SIMON, Ole J.; GRIMM, Alexander; MELZER, Nico; HERRMANN, Alexander M.; SPITZER, Philipp; LANDGRAF, Peter; WIENDF, Heinz. CNS inflammation and neuronal degeneration is aggravated by impaired CD200–CD200R-mediated macrophage silencing. **Journal of Neuroimmunology**. v. 194, p. 62–69, 2008.

NODA, Hiromi; TAKEUCHI, Hideyuki; MIZUNO, Tetsuya; SUZUMURA, Akio. Fingolimod phosphate promotes the neuroprotective effects of microglia. **Journal of Neuroimmunology**. v. 256 , p. 13-18, 2013.

PEDERSEN, Jeppe T.; HEEGAARD, Niels H. H. Analysis of protein aggregation in neurodegenerative disease. **Analytical Chemistry**. v. 85, p. 215–4227, 2013.

PEKNY, Milos; WILHELMISSON, Ulrika; PEKNA, Marcela. The dual role of astrocyte activation and reactive gliosis. **Neuroscience Letters**. v. 565, p. 30-38, 2014.

PEREIRA, Roberto Dias Batista. Epidemiologia: ELA no mundo: anais do v simpósio brasileiro de DNM/ELA “esclerose lateral amiotrófica: sua manifestação no brasil” e i simpósio verde vida saúde “saúde com equilíbrio”. **Revista Neurociências**. v. 14, n°2 – suplemento, 2006.

RUAN, Benfang; PONG, Kevin; JOW, Flora; BOWLBY, Mark; CROZIER, Robert A.; LIU, Danni; LIANG, Shi; CHEN, Yi; MERCADO, Mary Lynn; FENG, Xidong; BENNEFF, Frann; SCHACK, David von; MCDONALD, Leonard; ZALESKA, Margaret M.; WOOD, Andrew; REINHART, Peter H.; MAGOLDA, Ronald L.; SKOTNICKI, Jerauld; PANGALOS, Menelas N.; KOEHN, Frank E.; CARTER, Guy T.; GHARBIA, Magid Abou; GRAZIANI, Edmund I. Binding of rapamycin analogs to calcium channels and FKBP52 contributes to their neuroprotective activities. **PNAS**. v. 105, n. 1, p. 33–38, 2008.

SANTINI, Emanuela; HEIMAN, Myriam; GREENGARD, Paul; VALJENT, Emmanuel; FISONE, Gilberto. Inhibition of mTOR signaling in parkinson’s disease prevents l-dopa–induced dyskinesia. **Science Signaling**. v. 2, 2009.

SCHAPIRA, Anthony H. V. Neurobiology and treatment of Parkinson’s disease. **Trends Pharmacol. Sci**. v. 30, n. 1, p. 41-47, 2008.

SEDDER, Lisa M.; MCDERMOTT, Michael F. TNF and TNF-receptors: From mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants – past, present and future. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. v. 25, p. 453–472, 2014.

SHI, Jian-Quan; SHEN, Wei; CHEN, Jun; WANG, Bian-Rong; ZHONG, Ling-Ling; ZHU, Yin-Wei; ZHU, Hai-Qing; ZHANG, Qiao-Quan; ZHANG, Ying-Dong; XU, Jun. Anti-TNF- α reduces amyloid plaques and tau phosphorylation and induces CD11c-positive dendritic-like cell in the APP/PS1transgenic mouse brains. **Brain Research**. v. 1368, p. 239–247, 2011.

SPLMAN, Patricia; PODLUTSKAYA, Natalia; HART, Matthew J.; DEBNATH, Jayanta; GOROSTIZA, Olivia; BREDESEN, Dale; RICHARDSON, Arlan; STRONG, Randy; GALVAN, Veronica. Inhibition of mTOR by rapamycin abolishes cognitive deficits and reduces amyloid- β levels in a mouse model of Alzheimer’s disease. **PLoS ONE**. v. 5, 2010.

STAATS, Kim A.; HERNANDEZ, Sara; SCHÖNEFELDT, Susann; ABREU, André Bento; DOOLEY, James; DAMME, Philip Van; LISTON, Adrian; ROBBERECHT, Wim; BOSCH, Ludo Van Den. Rapamyciin increases survival in ALS mice lacking mature lymphocytes. **Molecular Neurodegeneration**. v. 8, n. 31, 2013.

STREIT, Wolfgang J. Microglia as neuroprotective, immunocompetent cells of the CNS. **Glia**. v. 40, p. 133-139, 2002.

TOBINICK, Edward L.; GROSS, HYMAN. Rapid cognitive improvement in Alzheimer's disease following perispinal etanercept administration. **Journal of Neuroinflammation**. v. 5, n. 2. 2008.

WALKER, Douglas G.; DALRING-HERNANDEZ, Jessica E.; CAMPBELL, Nicole A.; LUE, Lih-Fen. Decreased expression of CD200 and CD200 receptor in Alzheimer's disease: a potential mechanism leading to chronic inflammation. **Experimental Neurology**. v. 215, p. 5–19, 2009.

WRIGHT, Ann K.; MILLER, Clare; WILLIAMS, Maya; ARBUTHNOTT, Gordon. Microglial activation is not prevented by taroelimus but dopamine neuron damage is reduced in a rat model of Parkinson's disease progression. **Brain research**. v. 1216, p. 78-86, 2008.

YATES, Sharon C.; ZAFAR, Amen; HUBBARD, Paul; NAGY, Sheila; DURANT, Sarah; BICKNELL, Roy; WILCOCK, Gordon; CHRISTIE, Sharon; ESIRI, Margaret; SMITH, A. David; NAGY, Zsuzsanna. Dysfunction of the mTOR pathway is a risk factor for Alzheimer's disease. **Acta Neuropathologica Communications**. v. 1, n. 3, 2013.

ZHANG, Xiaojie; LI, Liang; CHEN, Sheng; YANG, Dehua; WANG, Yi; ZHANG, Xin; WANG, Zheng; LE, Weidong. Rapamycin treatment augments motor neuron degeneration in SOD1^{G93A} mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. **Autophagy**. v. 7, n. 4, p. 412-425; 2011.

ZHAO, Ming; CRIBBS, David H.; ANDERSON, Aileen J.; CUMMINGS, Brian J.; SU, Joseph H.; WASSERMAN, Andrea J.; COTMAN, Carl W. The induction of the TNF α death domain signaling pathway in Alzheimer's disease brain. **Neurochemical Research**. v. 28, n. 2, p. 307–318, 2003.