

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

Camila Vieira da Silva

**PAPÉIS DE VIAS DE SINALIZAÇÃO INTRACELULARES NA DOENÇA DE
ALZHEIMER**

Belo Horizonte

2015

Camila Vieira da Silva

**PAPÉIS DE VIAS DE SINALIZAÇÃO INTRACELULARES NA DOENÇA DE
ALZHEIMER**

Trabalho de Conclusão de Curso de Especialização em Farmacologia, apresentado ao Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira


Belo Horizonte

2015

**“PAPÉIS DE VIAS DE SINALIZAÇÃO INTRACELULARES
NA DOENÇA DE ALZHEIMER”**


CAMILA VIEIRA DA SILVA

Monografia de Especialização defendida e aprovada, no dia 06 de julho de 2015, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores


MA. ISABEL VIEIRA DE ASSIS LIMA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS


PROFA. LUCIENE BRUNO VIEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS


DRA. ROSÁRIA DIAS AIRES
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, 06 de julho de 2015

AGRADECIMENTOS

Inicialmente agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira pela paciência, pela atenção e orientação durante o trabalho e durante todo o curso.

Ao meu noivo e amigos, pois souberam compreender a minha ausência durante a concretização deste curso.

Aos meus pais pelo incentivo ao longo de toda minha vida.

Aos professores do Curso de Especialização pelos ensinamentos repassados.

Aos colegas de curso, em especial Janine Horita, Mariana Prata e Sarah Nunes pelo apoio e incentivo nas dificuldades encontradas no decorrer do curso.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas graças a Deus, não sou o que era antes.”

Martin Luther King

RESUMO

As doenças neurodegenerativas caracterizam uma perda progressiva de neurônios, que acarreta em perdas no controle motor, cognitivo, memória, entre outros. A doença de Alzheimer (DA), é caracterizada por uma desordem neurodegenerativa na qual há formação de placas senis compostas por proteína beta amilóide. As placas senis, assim como os oligômeros solúveis provocam a morte neuronal, o que gera déficits de cognição. O presente trabalho, que é o resultado de uma pesquisa bibliográfica em revistas nacionais e internacionais indexadas às bases de dados Medline, Pubmed e Scielo entre os anos de 1990 e 2015, onde foram encontrados 115 artigos, dos quais foram utilizados 68 e excluídos 47, buscando evidências na literatura sobre o possível papel de vias de sinalização intracelulares na DA. A pesquisa foi realizada utilizando um paradigma entre a DA e sua relação com cada uma das vias de sinalização possivelmente relevantes para esta doença. A partir desta pesquisa, pôde-se observar que diferentes moléculas intracelulares representam possíveis ferramentas farmacológicas para o retardo da progressão, e melhora no controle cognitivo da DA.

PALAVRAS – CHAVE: Doenças neurodegenerativas, Doença de Alzheimer, vias de sinalização intracelulares, ferramentas farmacológicas.

ABSTRACT

Neurodegenerative diseases are characterized by a progressive loss of neurons, which results in damage to the motor control, cognitive, memory, among others. Alzheimer's disease (AD) is characterized by a neurodegenerative disorder in which there is the formation of senile plaques composed of amyloid beta protein. The senile plaques, as well as soluble oligomers cause neuronal death, which generates cognition deficits. This work, which is the result of a literature search in national and international journals indexed to Medline, Pubmed and Scielo between the years 1990 and 2015, which were found 115 articles, of which 68 were used and excluded 47, sought evidence in the literature about the possible role of intracellular signaling pathways in AD. The research was conducted using a paradigm between AD and its relationship with each of the most relevant signaling pathways of this disease. From this research it can be observed that different intracellular molecules represent potential pharmacological tools for the delay of progression or for improvement in cognitive control of AD.

KEY WORDS: Neurodegenerative diseases, Alzheimer's Disease , intracellular signaling pathways, pharmacologic tools.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh – acetilcolina

AchE – acetilcolinesterase

AChEI - inibidores da acetilcolinesterase

Akt – proteína quinase B

APP – proteína precursora amilóide

A β – peptídeo amilóide β

A β 40 - peptídeo amilóide β com 40 aminoácidos

A β 42 - peptídeo amilóide β com 42 aminoácidos

Bim – Bcl2 que interage como mediador da morte celular

DA - doença de Alzheimer

GSK-3 β – glicogênio sintase quinase 3 β

JNK – proteína quinase c-Jun terminal

mTOR – alvo da rapamicina em mamíferos

mTORC1 – complexo 1 da mTOR

mTORC2 – complexo 2 da mTOR

PI3K – fosfatidilinositol 3 quinase

p38 MAPK – proteína quinase ativada por mitógeno p38

PKC – proteína quinase C

PrP – proteína do príon

PS – presinilina

SGK1 - Serine/threonine-protein kinase

SNC – sistema nervoso central

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – Hipóteses para o surgimento da doença de Alzheimer (DA) **17**

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Perda neuronal na doença de Alzheimer (DA)	15
FIGURA 2 – Processamento da proteína precursora amilóide (APP) e produtos da sua clivagem	18
FIGURA 3 – O processamento da proteína precursora amilóide (APP)	19
FIGURA 4 – A proteína tau formando agregados intracelulares após sua hiperfosforilação na doença de Alzheimer (DA)	20
FIGURA 5 – Alterações da neurotransmissão na doença de Alzheimer (DA) (A) e o modo de ação dos inibidores da acetilcolinesterase (AChE) (B)	22
FIGURA 6 – Substâncias em desenvolvimento para o tratamento da doença de Alzheimer (DA)	24
FIGURA 7 – Processo de ativação da enzima glicogênio sintase quinase 3 β (GSK- 3 β) pelo peptídeo amilóide β (A β) modulando a fosforilação da proteína tau	30
FIGURA 8 – Degradação de componentes celulares na homeostase celular normal, evidenciando a degradação seletiva de proteínas no processo autofágico	33

SUMÁRIO

1	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	12
1.1	DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS	12
1.2	A DOENÇA DE ALZHEIMER (DA).....	13
1.2.1	Caracterização, epidemiologia e etiologia	13
1.2.2	Proteína precursora amilóide (APP) e peptídeo amilóide β ($A\beta$)	17
1.2.3	A proteína tau	20
2	TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER (DA)	21
2.1	O ENVOLVIMENTO DO SISTEMA COLINÉRGICO NA DOENÇA DE ALZHEIMER (DA)	21
2.2	TRATAMENTO FARMACOLÓGICO	22
3	JUSTIFICATIVA	24
4	OBJETIVOS	25
4.1	OBJETIVO GERAL.....	25
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
4.2.1	Investigar os mecanismos fisiopatológicos da doença de Alzheimer	25
4.2.2	Investigar o papel de vias de sinalização intracelulares na doença de Alzheimer	25
4.2.3	Investigar os possíveis papéis farmacológicos destes sinalizadores como alvo no tratamento e prevenção da doença de Alzheimer	25
5	MÉTODOLOGIA	26
6	VIAS DE SINALIZAÇÃO INTRACELULARES ENVOLVIDAS NA DOENÇA DE ALZHEIMER	27
6.1	PROTEÍNAS QUINASES CITOPLASMÁTICAS ATIVADAS POR MITÓGENO (MAPKS): PROTEÍNA 38 (P38), QUINASE C-JUN N-TERMINAL (JNK), E QUINASE REGULADA POR SINAL EXTRACELULAR (ERK).....	27
6.2	GLICOGÊNIO SINTASE QUINASE 3 BETA (GSK-3 β)	29
6.3	PROTEÍNA QUINASE C (PKC)	31
6.4	ALVO DA RAPAMICINA EM MAMÍFEROS (mTOR).....	32
7	CONCLUSÃO	35
8	REFERÊNCIAS	36

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1 DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

A expectativa de vida é cada vez maior em quase todo o mundo. Porém, quanto maior é a idade do indivíduo, maior será a probabilidade do mesmo desenvolver diferentes condições patológicas, incluindo as doenças neurodegenerativas (GOTTLIE, 2007).

O termo “neurodegeneração” significa a perda progressiva da estrutura e/ou função do neurônio, ou ainda, sua morte progressiva o que leva a uma disfunção do sistema nervoso (QUERFURTH, 2010). Em condições normais, o envelhecimento provoca a diminuição das sinapses e das funções do sistema nervoso central (SNC). De fato, observa-se uma diminuição do funcionamento cerebral e as células nervosas ficam mais susceptíveis a serem degeneradas. Desta forma, muitas das doenças neurodegenerativas ocorrem preferencialmente em pessoas idosas, com mais de 65 anos (GOTTLIE, 2007).

As doenças neurodegenerativas caracterizam um problema crescente para as políticas de saúde pública, uma vez que além de afetar a qualidade de vida dos indivíduos afetados, geram altos custos financeiros para os governos. Apesar do fato de os mecanismos de tais doenças ainda não serem completamente compreendidos, há vários estudos científicos na área que têm por objetivo compreender os mecanismos fisiopatológicos e desenvolver estratégias farmacológicas para a interrupção da evolução destas condições (QUERFURTH, 2010).

Entre as principais doenças neurodegenerativas estão a doença de Alzheimer (DA), a doença de Parkinson, a doença de Huntington, a esclerose lateral amiotrófica (ELA), a ataxia espinocerebelar e a atrofia muscular espinal. Em cada uma dessas doenças, regiões específicas do SNC são afetadas nas fases iniciais destas condições (FORMAN et al., 2004).

Neste trabalho, iremos abordar a DA, bem como enfatizar os papéis de algumas vias de sinalização intracelulares que poderiam ser abordadas como ferramentas para o estudo, criação e aprimoramento de drogas para seu tratamento.

1.2 A DOENÇA DE ALZHEIMER

1.2.1 Caracterização, epidemiologia e etiologia

Em 1906, o neuropatologista alemão Alois Alzheimer descreveu a doença de Alzheimer, relatando déficits cognitivos, alterações comportamentais, ilusões e comprometimento psicossocial em uma paciente. Porém, achados neuropatológicos característicos da DA só foram identificados 80 anos depois, através dos emaranhados neurofibrilares e das placas senis compostas de peptídeo amilóide β (A β) (GOMES, 2013).

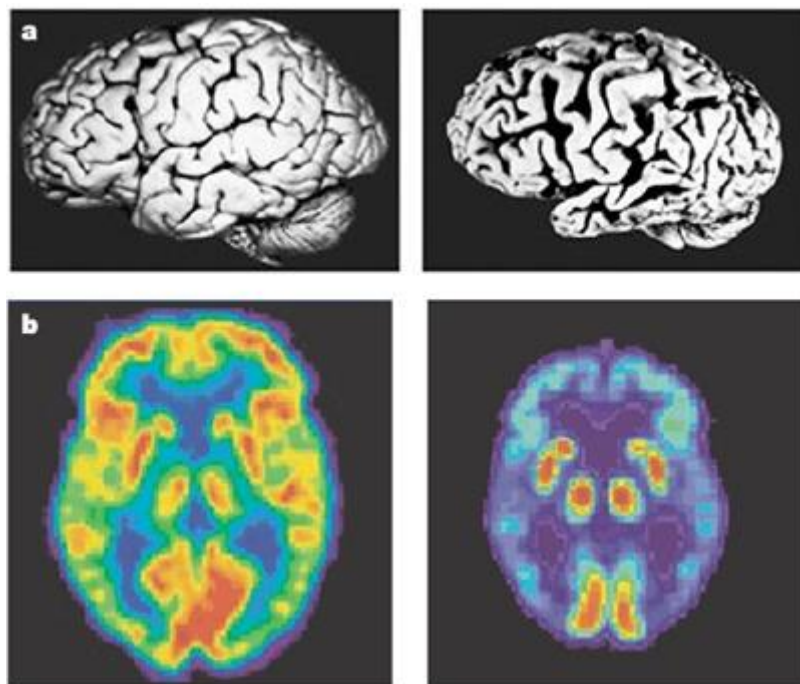
A DA é caracterizada por uma neurodegeneração que geram perda progressiva da memória e de outras funções cognitivas, de forma que o paciente acometido passa a apresentar comprometimento na realização de suas atividades diárias simples, dificuldades de socialização e impossibilidades ocupacionais, gerando um processo de dependência de cuidados (BOTTINO et al., 2002; ALMEIDA, 2007).

A DA é a principal causa de demência nos idosos, sendo caracterizada por dano progressivo das funções do cérebro, que incluem a memória, a linguagem, a orientação espacial, o comportamento e a personalidade. Em 2010, já era estimado um número de 36 milhões de pessoas no mundo que apresentavam DA, sendo que este número deverá aumentar muito nas próximas décadas (QUERFURTH, 2010).

Com o aumento da expectativa de vida, cresce a probabilidade de incidência da DA. Em pesquisa realizada em países desenvolvidos como os Estados Unidos e a Grã-Bretanha foi observado um aumento da ocorrência da DA nas

últimas décadas. Esta doença representa cerca de 50% dos casos de demência nestes países, e é estimado que corresponda à quarta causa de morte de idosos (SMITH, 1999).

A FIGURA 1 apresenta imagens obtidas através de ressonância magnética, que demonstram a perda neuronal em regiões do cérebro envolvidas com a memória e aprendizagem em paciente diagnosticado com a DA (imagens da direita), comparativamente a um cérebro de indivíduo normal (imagens da esquerda).



MATTSON, 2004

FIGURA 1 - Perda neuronal na doença de Alzheimer (DA).

A etiologia da DA ainda não é completamente compreendida; no entanto, os fatores genéticos e ambientais contribuem para patogênese da doença e progressão. Porém, mutações genéticas são responsáveis por apenas 30% a 50% dos casos de início precoce de Alzheimer, o que sugere que muitos outros fatores estão envolvidos na patologia da doença (REVETT et al., 2013). O QUADRO 1 apresenta os principais genes envolvidos na DA, correlacionando-

os com a idade em que o indivíduo geralmente começa a desenvolver as alterações cognitivas.

Há cada vez mais evidências de que baixos níveis profissionais e de escolaridade, sexo feminino, baixa habilidade mental no início da vida e a redução da atividade física e mental durante a vida caracterizam fatores que tendem a aumentar o risco para a doença. Além disso, vários estudos epidemiológicos mostraram que traumas encefálicos, acidente vascular cerebral, doença cardíaca, aterosclerose, hipercolesterolemia, tabagismo, obesidade e diabetes pode também aumentar o risco da DA. Contudo, entre todos estes fatores, o envelhecimento é o de maior importância para o início tardio da DA (REVETT et al., 2013).

1.2.2 Proteína precursora amilóide (APP) e proteína amilóide beta (A β)

Estudos indicam que a ocorrência de alterações na neurogênese (processo de formação de novos neurônios a partir de células-tronco residentes no próprio sistema nervoso central (SNC) acarretam na impossibilidade de reparar a perda de neurônios. Intervenções como a estimulação cognitiva e física através do ambiente em que o indivíduo se encontra constituem uma estratégia para promover a neurogênese, o que, por consequência, melhora a função cognitiva na DA (SHAEFFER, 2010).

No cérebro de indivíduos diagnosticados com a DA são encontrados depósitos fibrilares amiloidais, placas senis, depósitos da proteína tau e novelos neurofibrilares, que levaram à elaboração de duas hipóteses para explicar a gênese da doença (SERENIKI, 2008). Tais hipóteses encontram-se representadas no QUADRO 1.

Hipótese	Mecanismo molecular	Mecanismo secundário	Efeito final
Hipótese da cascata amiloidal	*Clivagem proteolítica anormal da proteína precursora amilóide (APP). *Produção, agregação e deposição de placas senis extracelulares *Formação de novos neurofibrilares intracelulares.	Produção de radicais livres, ativação da glia e inflamação.	Morte celular
Hipótese colinérgica	*Redução da atividade da colina acetiltransferase. *Aumento da atividade da acetilcolinesterase.	*Redução dos níveis de acetilcolina. *Redução na transmissão colinérgica	Prejuízo cognitivo

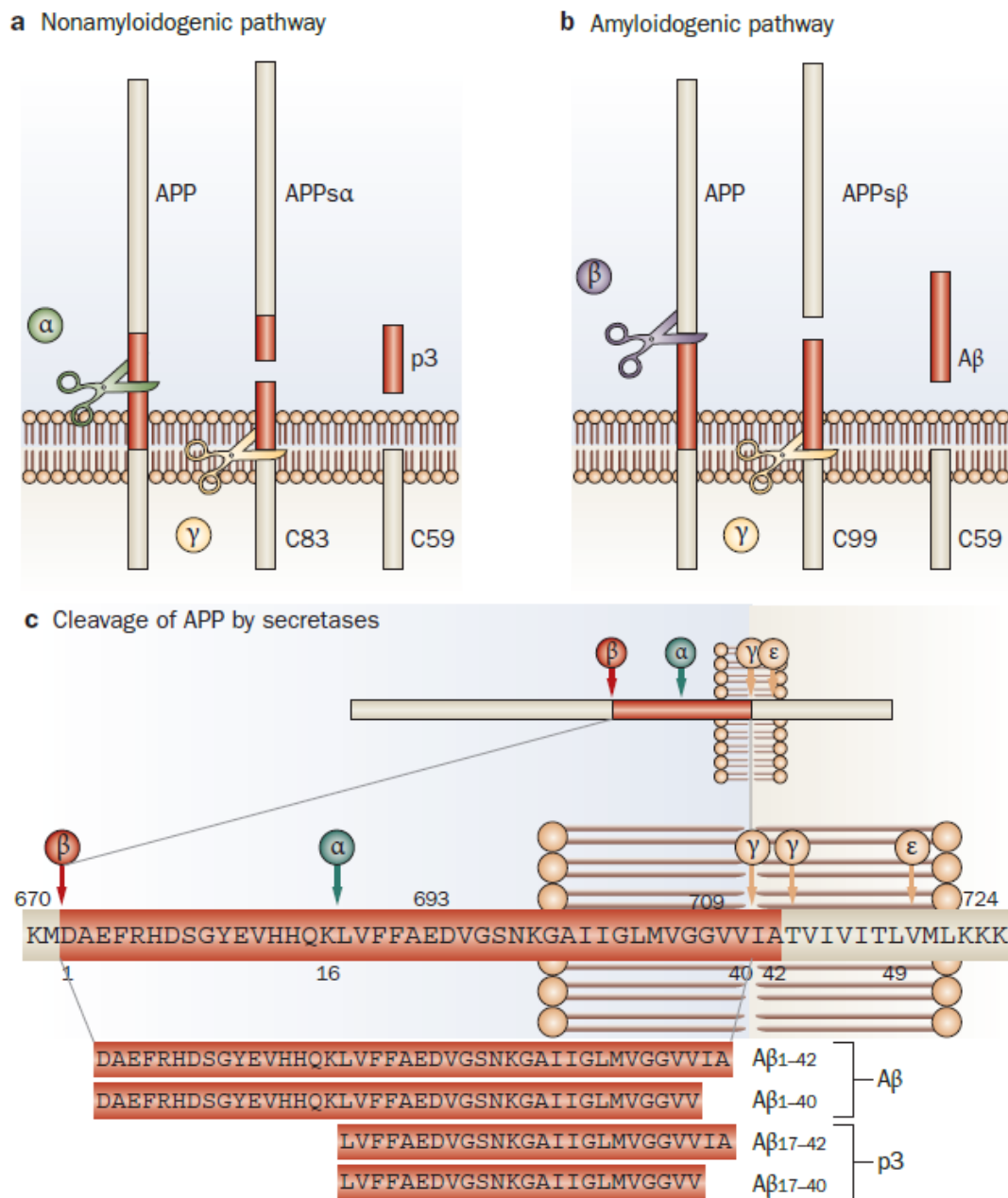
SERENIKI, 2008

QUADRO 1 - Hipóteses para o surgimento da doença de Alzheimer (DA)

A compreensão do processamento da APP e os papéis fisiológicos e patológicos dos seus produtos de proteínas segregadas e intracelulares são importantes para a formulação de estratégias terapêuticas destinadas a reduzir os níveis de A β na DA (CHOW et al., 2012).

A APP é uma proteína de membrana com uma região amino-terminal extracelular, sintetizada no retículo endoplasmático rugoso, e transportada até o complexo de Golgi, onde é glicosilada, seguindo para as vesículas de transporte que atravessam o citoplasma e se inserem na membrana plasmática, onde podem ocorrer dois processos: a via amiloidogênica e a via não amiloidogênica (mais comum). A APP é clivada pela α -, β - e γ -secretase. A clivagem da APP pelas β e γ secretases geram a A β 40 e A β 42, respectivamente (REVETT et al., 2013).

A FIGURA 2 representa de forma mais ilustrativa o processamento da APP, bem como os produtos finais deste processo, através da via de processamento não-amiloidogênica e a via de processamento amiloidogênica.



STROOPER et al., 2010

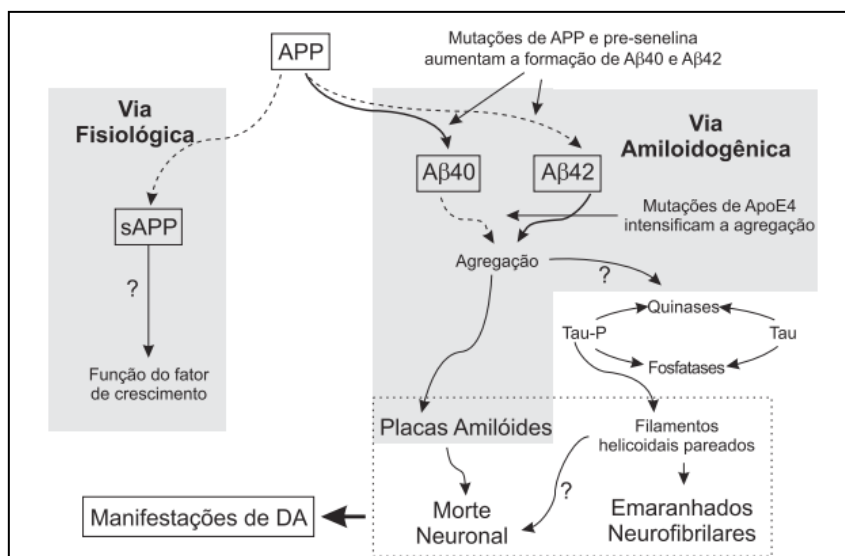
FIGURA 2 - Processamento da APP e produtos da sua clivagem.

Inicialmente são formados os monômeros, e quanto maior a concentração dessas espécies, maior a chance de formação de oligômeros de β-amilóide. O

peptídeo A β 42 possui maior tendência em formar estes agregados em comparação ao A β 40. Estes oligômeros são agregados solúveis, mas que podem se agregar no meio extracelular e formar as placas amilóides ou placas senis (FRIDMAN, 2004). Essas placas ocupam progressivamente a substância cinzenta cerebral. Algo que contribui para a produção destas placas é o desequilíbrio entre a produção e remoção dos peptídeos A β (BENADIBA et al., 2012).

Um estudo recente investigou as variantes de baixa frequência no gene da APP com um efeito significativo sobre o risco da DA, através da codificação de variantes na APP em uma sequência genômica de uma população de irlandeses (JONSSON et al., 2012).

A seguir, a FIGURA 3 resume várias alterações que ocorrem em decorrência da metabolização da APP.



FERREIRA et al., 2008

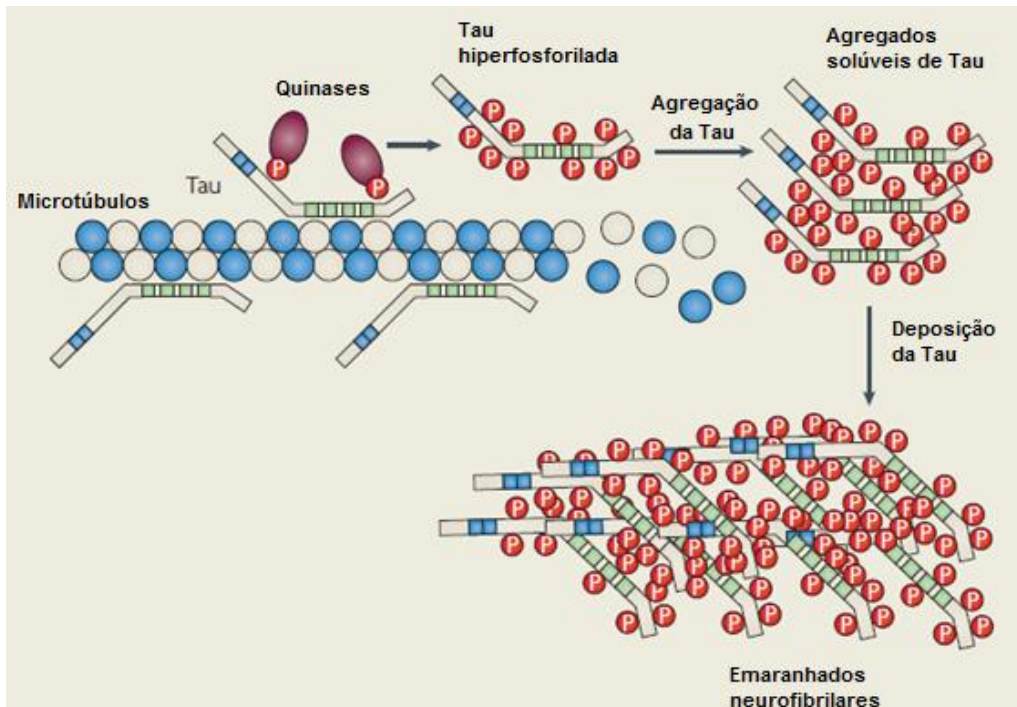
FIGURA 3 - O processamento da proteína precursora amilóide (APP). Após inserida na membrana citoplasmática, podem ocorrer dois processos com a APP. Na via não amiloidogênica, que é a mais comum, a α -secretase cliva a APP e libera um fragmento de 695 aminoácidos. A parte que permanece íntegra na membrana é depois processada pela γ -secretase que libera a porção carboxi-terminal para sofrer degradação. Esta via é nomeada

amiloidogênica pois a α -secretase evita a formação de $A\beta$ e seu depósito. Na via amiloidogênica a β -secretase cliva a APP liberando um fragmento mais extenso, que ao ser processado pela γ -secretase libera $A\beta$, que tem solubilidade limitada e forma agregados que constituem as fibras insolúveis encontradas nas placas senis.

Estudos recentes também demonstram que oligômeros solúveis de $A\beta$ no espaço extracelular inibem a transmissão glutamatérgica mediada pelo N-metil D-aspartato NMDA, um receptor ionotrópico ativado pelo glutamato, gerando perda da transmissão sináptica através de mecanismos que não são totalmente compreendidos. Uma interação interessante relatada é entre $A\beta$ e a proteína do príon (PrP), na qual oligômeros de $A\beta$ exercem o seu efeito inibidor sobre a transmissão sináptica mediada pelo NMDA apenas quando ligado à PrP (CHOW et al., 2012).

1.2.3 A proteína tau

A proteína tau estabiliza os microtúbulos que formam o citoesqueleto das células. Quando a proteína tau é hiperfosforilada, ela se torna incapaz de ligar aos microtúbulos e se polimeriza com outras moléculas tau, formando filamentos que, em seguida se tornam porções helicoidais emparelhadas. Isto pode causar uma falha de transporte neuronal que conduz eventualmente à morte celular (FORLENZA, 2005; REVETT et al., 2013). A FIGURA 4 representa a formação de agregados intracelulares característicos da DA pela proteína tau.



INTERNATIONAL JOURNAL OF ALZHEIMER'S DISEASE, 2012

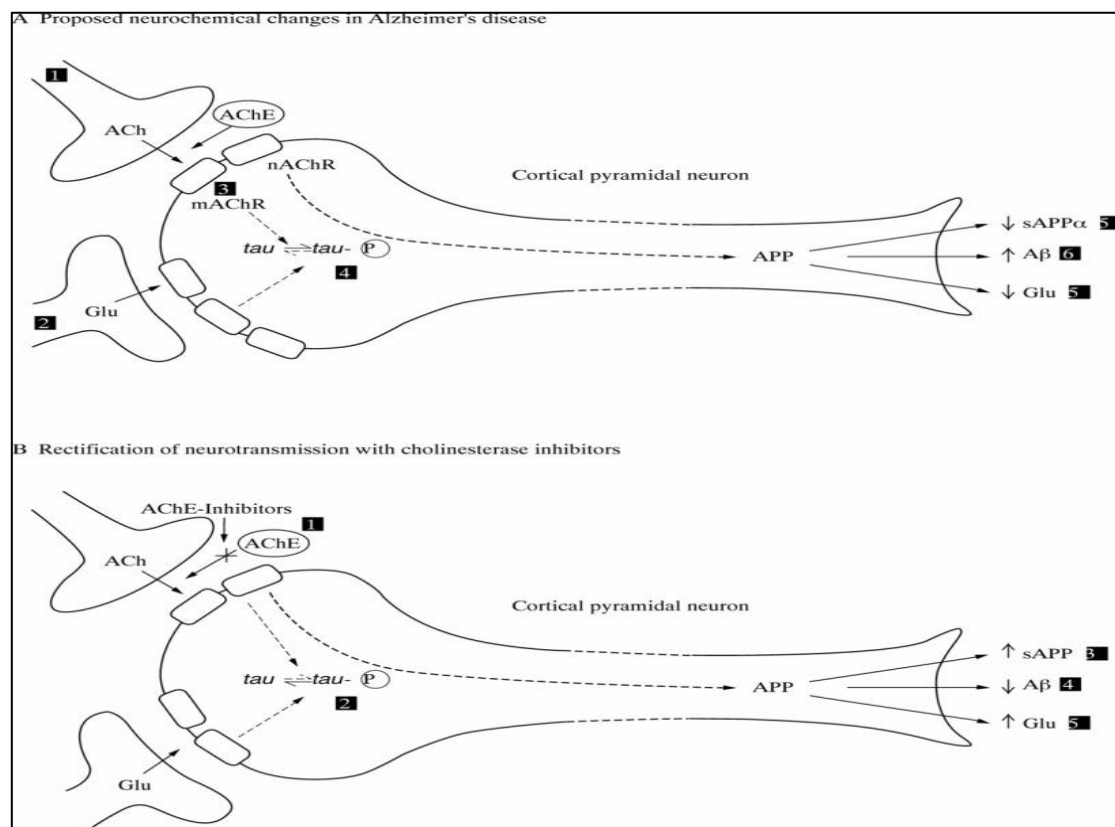
FIGURA 4 - A proteína tau formando agregados intracelulares após sua hiperfosforilação na doença de Alzheimer (DA).

2 TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

2.1 O ENVOLVIMENTO DO SISTEMA COLINÉRGICO NA DOENÇA DE ALZHEIMER (DA)

A redução da neurotransmissão colinérgica na DA, está associada à alterações de memória, aprendizagem, atenção e outros processos cognitivos comuns, que se encontram alterados na doença (VENTURA et al., 2010).

A "hipótese colinérgica da DA" propõe que a degeneração dos neurônios e a perda da neurotransmissão colinérgica no córtex cerebral contribuem para a deterioração da função cognitiva em pacientes com DA. Sendo assim, há redução da inervação colinérgica no córtex, que conseqüentemente reduz a neurotransmissão glutamatérgica. Sendo assim, inibidores da acetilcolinesterase (AChEI), ao reduzirem a metabolização da acetilcolina (ACh), aumentariam a ativação de receptores para a acetilcolina pós sinápticos. Este aumento da neurotransmissão colinérgica reestabeleceria a neurotransmissão glutamatérgica e reduziria a produção de A β e a fosforilação de tau (BABIC et al., 1999). Esta seqüência de acontecimentos pode ser observada na FIGURA 5.



BABIC et al., 1999, com modificações

FIGURA 5 - Alterações da neurotransmissão na doença de Alzheimer (DA) (A) e o modo de ação dos inibidores da acetilcolinesterase (AChE) (B)

2.2 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

O tratamento farmacológico da DA inclui o uso de agentes que melhoram sintomas específicos (como ilusões e distúrbios do sono) e intervenções não farmacológicas que possam melhorar os sintomas e possibilitar o desenvolvimento das atividades diárias do paciente (VENTURA et al., 2010).

Atualmente, são licenciados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) quatro medicamentos que podem ser classificados como inibidores da acetilcolinesterase (AChE), que são a tacrina, rivastigmina, donepezil e galantamina. A memantina, por sua vez, é um antagonista não competitivo dos receptores NMDA, que protege os neurônios da excitotoxicidade do glutamato (ENGELHARDT et al., 2005).

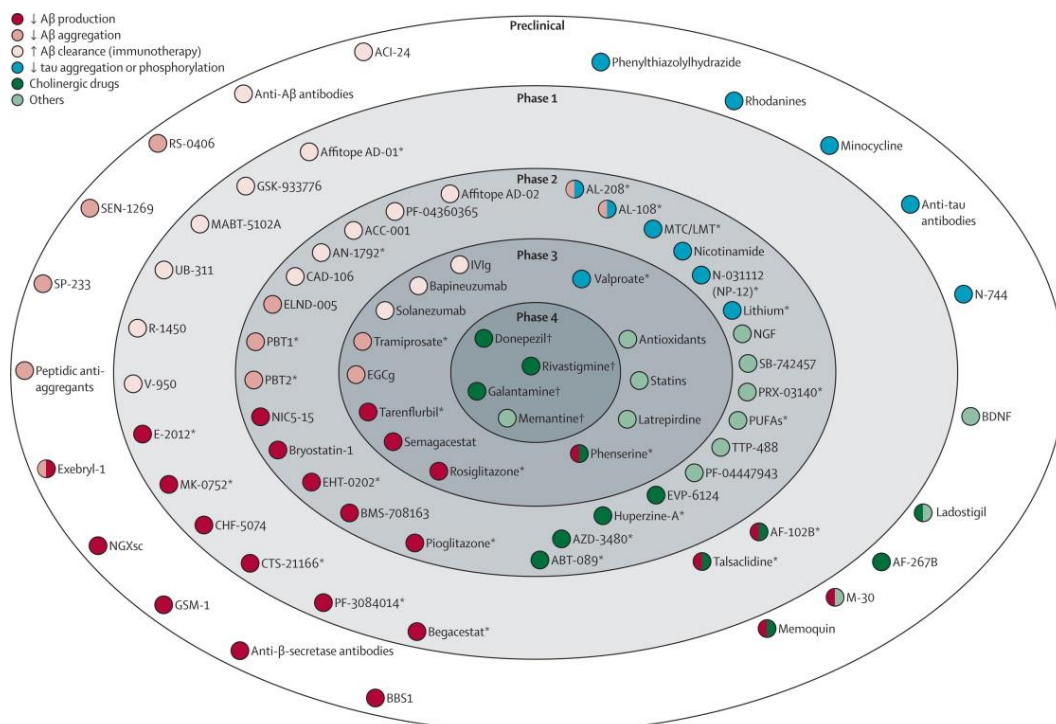
A memantina representa um derivado do adamantano, antagonista dos receptores NMDA, e tem sido utilizada para o tratamento da DA com um excelente perfil de segurança clínica. A memantina preferencialmente bloqueia a neurotoxicidade mediada pela atividade excessiva dos receptores NMDA (bloqueando as correntes sinápticas excitotóxicas), enquanto poupa a neurotransmissão normal, por causa de seu antagonismo não competitivo (XIA et al., 2010).

Pesquisas laboratoriais abordam o benefício terapêutico da combinação da memantina com um AChEI no tratamento da DA. A memantina elimina a disfunção da transmissão glutamatérgica, enquanto os AChEIs aumentam os níveis reduzidos de acetilcolina. Estudos pré-clínicos têm demonstrado que, como essas drogas agem por duas vias diferentes, mas interligadas patologicamente, sua atividade complementar pode produzir maiores efeitos do que quando utilizadas de forma isolada (PARSONS et al., 2013).

3 JUSTIFICATIVA

Como descrito anteriormente, as causas da DA não são bem estabelecidas. Além disso, o tratamento farmacológico não diminui a progressão da doença. A FIGURA 6 apresenta as substâncias que estavam em estudos de fase pré-clínica ou clínica em 2010. Infelizmente nenhuma destas moléculas apresentadas no esquema foi aprovada para o tratamento da DA até o momento. Desta forma, é necessário o desenvolvimento de drogas para o tratamento de DA.

Poucas revisões bibliográficas discutiram o papel de vias intracelulares na DA até a atualidade. Tais vias poderiam representar importantes alvos farmacológicos para o desenvolvimento de fármacos para o tratamento desta condição patológica.



MANGIALASCHE et. al., 2010

FIGURA 6 - Substâncias em desenvolvimento para o tratamento da DA.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma pesquisa bibliográfica sobre o possível envolvimento de vias de sinalização sobre a doença de Alzheimer.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1 Investigar os mecanismos fisiopatológicos da doença de Alzheimer.

4.2.2 Investigar o papel de vias de sinalização intracelulares na doença de Alzheimer.

4.2.3 Investigar os possíveis papéis farmacológicos destes sinalizadores como alvo no tratamento e prevenção da doença de Alzheimer.

5 METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado mediante uma pesquisa de estudos indexados às bases de dados Medline, Pubmed e SciELO, bem como livros na área de farmacologia. Para seleção dos artigos utilizaram-se parâmetros relacionados às vias de sinalização intracelular e sua influência na DA, utilizando os seguintes descritores: “Alzheimer’s disease”, “Alzheimer’s disease p38”, “Alzheimer’s disease MAPK”, “Alzheimer’s disease ERK”, “Alzheimer’s disease JNK”, “Alzheimer’s disease PKC”, “Alzheimer’s disease GSK-3 beta”, “Alzheimer’s disease Akt”, “Alzheimer’s disease mTOR”, em uma busca entre os anos de 1990 e 2015, onde foram encontrados 115 artigos, sendo que destes, foram utilizados 68 e excluídos 47. Como critérios de inclusão foram utilizados artigos que continham em seu título ou resumo algum dos descritores das combinações descritas anteriormente e que não se repetiam em outra base de dados.

6 VIAS DE SINALIZAÇÃO INTRACELULARES ENVOLVIDAS NA DOENÇA DE ALZHEIMER

6.1 PROTEÍNAS QUINASES CITOPLASMÁTICAS ATIVADAS POR MITÓGENO (MAPKs): PROTEÍNA 38 (p38), QUINASE C-JUN N-TERMINAL (JNK), E QUINASE REGULADA POR SINAL EXTRACELULAR (ERK)

A transmissão de sinais extracelulares para os seus respectivos alvos intracelulares é mediada por uma rede de proteínas. O mecanismo de sinalização desta rede envolve a ativação seqüencial de proteínas quinases citoplasmáticas ativadas por mitógeno (MAPK). Esta cascata contribui para a amplificação e especificidade dos sinais transmitidos, ativando várias moléculas reguladoras no citoplasma e no núcleo para iniciar processos celulares como a proliferação, diferenciação e desenvolvimento (SEGER et al., 1995).

As MAPK são uma família de serina / treonina (Ser / Thr) quinases que representam sinais na superfície celular para alterações na atividade da enzima e a expressão do gene. Além disso, as MAPKs fosforilam a proteína tau in vitro em Ser / Thr, sendo vastamente encontrada nos emaranhados neurofibrilares característicos da DA (HYMAN et al., 1994). As MAPKs mais estudadas são a quinase regulada por sinal extracelular (ERK), a p38 e a quinase c-Jun N-terminal (JNK).

A p38 é um polipeptídeo, com quatro isoformas (α , β , γ , δ) ativadas por fosforilação dupla em Tyr182 e Thr180. A p38 ativada fosforila serina e treonina, em uma grande variedade de substratos, incluindo quinases e fatores de transcrição (PINSETTA et al., 2014).

Um estudo com tecido cerebral *post-mortem* de pacientes diagnosticados com DA demonstrou um aumento da atividade da p38 em fases iniciais da doença (SUN et al., 2003). A p38 é ativada pelo stress, e é responsável pela

transdução de sinais inflamatórios e por iniciar o processo de apoptose. Na DA ocorre aumento da p38 fosforilada, que é sua forma ativa, encontrada nas placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares (HENSLEY et al., 1999). A proteína tau pode ser hiperfosforilada pela p38, representando um potencial alvo para o desenvolvimento de inibidores para a DA, com foco em pequenas moléculas que competem por trifosfato de adenosina no sítio catalítico (PINSETTA et al., 2014).

A fosforilação da proteína tau também pode ser mediada pela ERK, o que contribui para a formação de emaranhados neurofibrilares. Porém, foi demonstrado que a ERK é reduzida no córtex de pacientes com DA (TROJANOWSKI et al., 1993). Esta redução poderia ser um mecanismo para redução da fosforilação da proteína tau, reduzindo a formação dos emaranhados neurofibrilares.

Recentemente, foi demonstrado que a p38 e a ERK1/2 regulam a captação de A β induzida pela ativação do receptor nicotínico para acetilcolina específico em células neuronais (YANG et al., 2015).

Um estudo recente demonstrou que a JNK é ativada por oligômeros de A β em cultura de neurônios corticais e em cérebros de animais transgênicos para DA (AKHTER et al., 2015). Além disso, o silenciamento de c-Jun (um fator ativado por JNK) reduz a morte neuronal induzida por A β (AKHTER et al., 2015).

As vias da JNK e a p38 são ativadas no córtex de portadores da DA. A ativação da JNK é percebida nos depósitos amilóides, que aumentam com o tempo, e seu silenciamento representa uma ferramenta farmacológica viável na DA (SAVAGE et al., 2005).

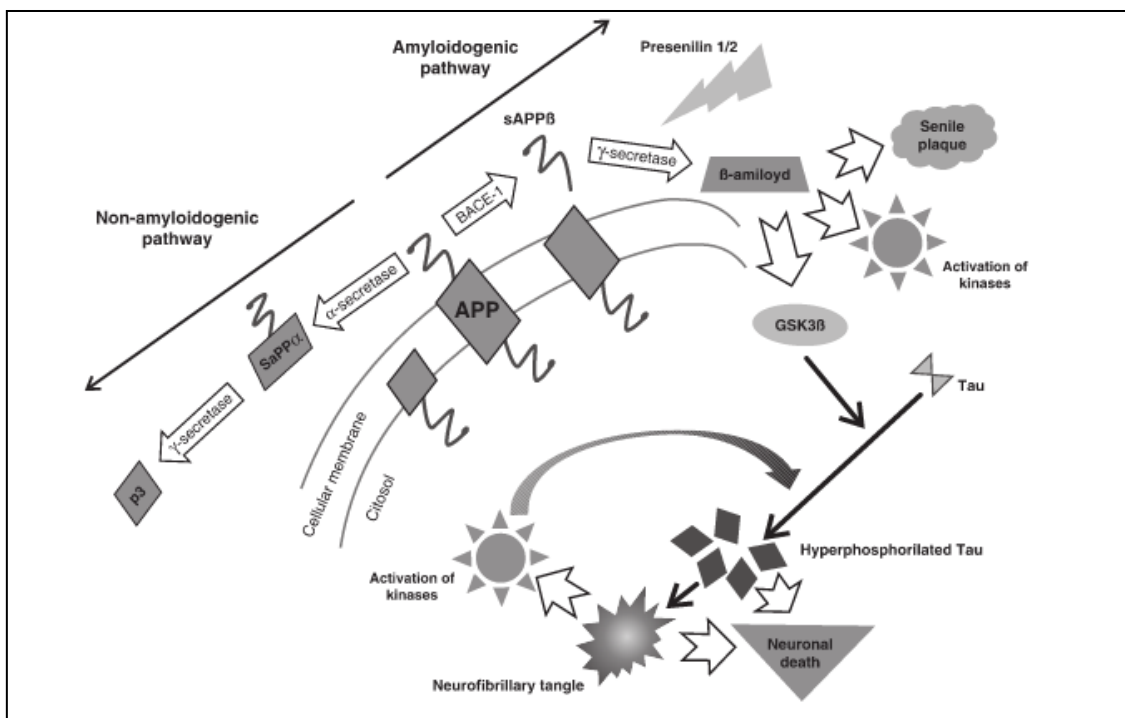
A JNK é encontrada em neurônios e células da glia que contêm a proteína tau hiperfosforilada, bem como nas neurites distróficas das placas senis da DA, assim como nas proximidades de depósitos da A β em animais transgênicos. As ativações da JNK e da p38 são reduzidas em paralelo à diminuição da hiperfosforilação da proteína tau (FERRER et al., 2005).

6.2 GLICOGÊNIO SINTASE QUINASE 3 β (GSK-3 β)

A enzima GSK-3 β desempenha papel em uma série de processos fisiológicos que vão desde o metabolismo do glicogênio até a transcrição gênica. O excesso de fosforilação torna a GSK-3 β inativa e é responsável por perda de memória, hiperfosforilação da proteína tau, aumento da produção de A β e respostas locais inflamatórias, que são características marcantes da DA (HOOPER et al., 2008).

A GSK-3 β fosforilada em Ser9 (a forma inativa da GSK-3 β), é encontrada na maioria dos neurônios onde há emaranhados neurofibrilares na DA (FERRER et al., 2005).

Como descrito anteriormente, a proteína tau pode sofrer hiperfosforilação patogênica, e dissociar microtúbulos para formar oligômeros solúveis, que evoluem para os emaranhados neurofibrilares, resultando em toxicidade neuronal. A fim de intervir farmacologicamente neste processo da doença, podem ser propostos inibidores da GSK-3 β , que são necessárias para a hiperfosforilação da proteína tau (CHURCHER et al., 2006). A FIGURA 7 representa o processo de ativação da enzima GSK-3 β pela A β , de forma a modular a fosforilação da proteína tau.



RIBEIRO et al., 2013

FIGURA 7 - Processo de ativação da enzima glicogênio sintase quinase 3β (GSK-3β) pelo peptídeo β amilóide Aβ, modulando a fosforilação da proteína tau

Sabe-se que a GSK-3β pode desempenhar um papel crítico na produção da Aβ, por aumentar a atividade das enzimas β-secretase e γ-secretase. Além disso, ela pode interromper a atividade da ACh, e acelerar a degeneração e as falhas no transporte axonal, gerando perda cognitiva (CAI et al., 2012).

A redução da fosforilação de tau é observada com o uso de drogas inibidoras de GSK-3, como lítio, valproato, davunetide, tideglusibe e azul de metileno (FERREIRA et al., 2013).

6.3 PROTEÍNA QUINASE C (PKC)

A proteína quinase C (PKC) é uma das quinases que controlam a cognição e desempenha um papel essencial na aquisição e manutenção da memória. Déficits de PKC nos neurônios representam uma das primeiras alterações nos cérebros de pacientes com DA e outros tipos de alterações de memória, incluindo as relacionadas com a isquemia cerebral . Estudos recentes sugerem que a PKC promove a produção da forma secretora da A β através da ativação da secretase α , reduzindo o acúmulo de A β , e pode ser mediada pela via da MAPK (TAEHYUN et al., 2011). Já em estudos pré-clínicos, foi demonstrado que ativadores da PKC podem reduzir o acúmulo de A β e a hiperfosforilação da proteína tau, gerando processos anti-apoptóticos no hipocampo cerebral (SUN et al., 2012).

A PKC atua na aprendizagem e memória, através do seu envolvimento na plasticidade sináptica. As alterações induzidas comportamentalmente na atividade da PKC variam em sua magnitude. As diferenças inter-individuais na atividade basal da PKC são geralmente correlacionadas com a capacidade de aprender, de forma que sua ativação desempenha um papel importante na função cognitiva (NOGUÈS, 1997)

A PKC desempenha um papel fundamental na condução do sinal via transmembrana. A inibição da atividade da PKC acarreta em uma capacidade reduzida de muitos tipos de aprendizagem e de memória, mas podem ter valor terapêutico no tratamento de abuso de substâncias ou memórias aversivas (SUN et al., 2014).

Através de estudos experimentais, foi possível observar que a ativação de receptores colinérgicos muscarínicos está associada à fosforilação da proteína tau, resultando na ativação da PKC, que por sua vez inativa a GSK-3 β , que é responsável pela fosforilação da proteína tau (MARTELLI et al., 2014).

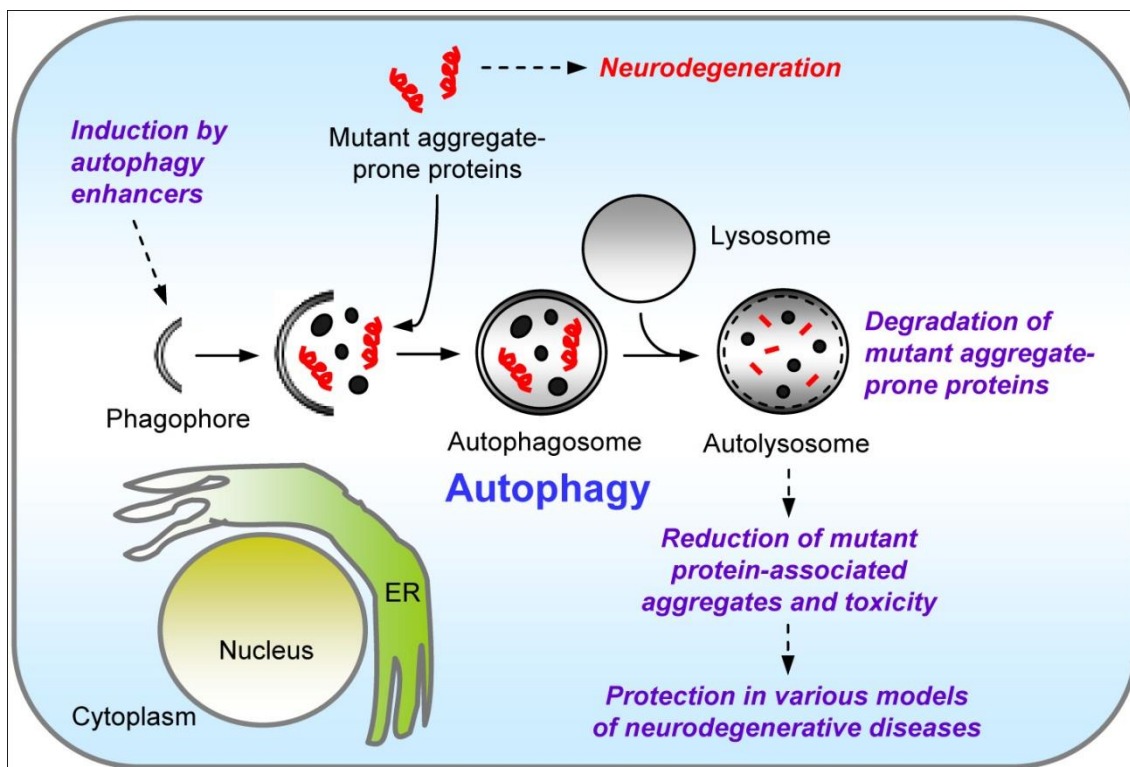
A regulação dos canais para potássio, a homeostase do cálcio, e a regulação da PKC são eventos moleculares envolvidos na memória associativa, e se

encontram alterados na DA. Pesquisas científicas demonstraram que a benzolactama, um ativador de PKC, é capaz de reverter defeitos dos canais para potássio e controlar a secreção da APP na DA. O desenvolvimento de fármacos ativadores de PKC podem representar uma via terapêutica que resulta na melhoria da fisiopatologia e comprometimento cognitivo na DA (ETCHEBERRIGARAY et al., 2004).

6.4 ALVO DA RAPAMICINA EM MAMÍFEROS (mTOR)

A autofagia é um mecanismo de sobrevivência celular que permite que as células consumam a si próprias em períodos em que há privação nutricional. Esse processo ocorre com o consumo de componentes citoplasmáticos, como o citosol e as organelas celulares, e depende dos lisossomos para acontecer. Durante a autofagia, autofagossomos (vesículas de membrana dupla) formam-se em torno de grande parte do citoplasma ou de organelas inteiras que serão fagocitadas, sequestrando os substratos protéicos no sistema vacuolar. Depois ocorre a fusão do autofagossomo com o lisossomo, formando o autolisossomo, e logo depois a hidrólise dos substratos pelas hidrolases lisossomais (TEIXEIRA et al., 2012).

O processo autofágico possui funções importantes, tais como a regulação da sobrevivência celular e morte celular. Quando devidamente ativado, o processo promove a sobrevivência através da degradação de organelas citoplasmáticas através dos lisossomos, proporcionando assim combustível metabólico para a oxidação mitocondrial e para a remoção de proteínas geradas a partir de stress celular. A autofagia pode ser induzida por sinais extracelulares e intracelulares, incluindo o stress oxidativo, fatores de crescimento e glicose circulante (LEAL et al., 2013). A FIGURA 8 ilustra a degradação de componentes celulares na homeostase celular normal, evidenciando a degradação seletiva de proteínas no processo autofágico.



CELL DEATH AND DIFFERENTIATION, 2009

FIGURA 8 – degradação de componentes celulares na homeostase celular normal, evidenciando a degradação seletiva de proteínas no processo autofágico.

O papel importante da autofagia nas doenças neurodegenerativas se justifica, pois a eliminação deficiente de agregados de proteínas anormais e tóxicos promove estresse celular, insuficiência e morte. O alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) é um regulador importante do processo autofágico e é controlado pela inanição, fatores de crescimento, e fatores de estresse celular. A fosfatidilinositol 3 quinase (PI3K) ativa a proteína quinase B (Akt), que, por sua vez, ativa o mTOR. Sabe-se que a PI3K e Akt também são alteradas na DA. No entanto, a interação entre o PI3K / AKT / mTOR no processo autofágico é complexo exigindo maiores pesquisas em modelos animais e celulares (HERAS et al., 2014).

Em 2010 foi demonstrado que o tratamento a longo prazo com a rapamicina em cobaias foi capaz de retardar o envelhecimento, despertando interesse no estudo da mTOR como ferramenta para retardar ou prevenir a DA, através da diminuição da A β *in vivo*. A partir da inibição da mTOR, observou-se que a

autofagia foi aumentada em neurônios de animais transgênicos tratados com rapamicina (SPILMAN et al., 2010).

A ativação da mTOR aumenta a deposição de A β através da modulação do metabolismo da APP e aumento da expressão de β e γ secretases (CAI et al., 2015). Estudos laboratoriais *in vivo*, concluíram que a redução da sinalização da mTOR acarreta em um aumento na indução de autofagia, podendo representar uma via molecular através da qual, com o envelhecimento, contribui para o desenvolvimento da DA (CACCAMO et al., 2014).

Dados de estudos *in vitro* e *in vivo* em modelos de DA demonstram um aumento anormal da mTOR. Em estudos *post-mortem* do cérebro de pacientes diagnosticados com DA, a proteína tau foi localizada dentro de diferentes organelas, de forma que a superexpressão da mTOR ou a falta da sua expressão foi responsável pela alteração do equilíbrio entre a proporção de proteína tau fosforilada e não fosforilada, respectivamente, podendo facilitar a sua deposição (TANG et al., 2015). Essa deposição não se limita ao cérebro, mas, de forma sistêmica, pode ser detectada em linfócitos periféricos, como uma redução da resposta à rapamicina. Tais resultados sugerem o desenvolvimento de testes clínicos buscando avaliar o risco de desenvolvimento da DA em pacientes com comprometimento cognitivo leve (YATES et al., 2013).

Os níveis de expressão da mTOR e de seus alvos encontram-se significativamente aumentados no hipocampo nos estágios severos da DA, sugerindo que o nível de ativação na sinalização da mTOR pode ser correlacionada com a gravidade da perda cognitiva em pacientes acometidos com a DA, o que pode ser utilizado para uma maior precisão no diagnóstico e escolha terapêutica para o tratamento da mesma (SUN et al., 2014). Sendo assim, os componentes de sinalização relacionados com a mTOR podem ser utilizados como potenciais biomarcadores de deficiências cognitivas no diagnóstico clínico da DA (PEI et al., 2008).

A mTOR é formada por dois complexos protéicos, denominados complexo 1 da mTOR (mTORC1) e complexo 2 da mTOR (mTORC2). O mTORC 1 modula a

tradução em nutrientes, hormônios e fatores de crescimento (HOEFFER et al., 2010).

Os complexos mTORC1 e mTORC2 fosforilam substratos diferentes e regulam funções celulares distintas. O mTORC 2 fosforila AKT, SGK1 e PKC que controlam a sobrevivência celular e a organização do citoesqueleto, enquanto a mTORC1 estimula o crescimento e proliferação celular pelo estímulo à tradução, evidenciando seu papel importante para a ocorrência de alterações duradouras na plasticidade sináptica, além da regulação do processo autofágico anteriormente citado (MARTINEZ et al., 2008).

7 CONCLUSÃO

Os sinalizadores intracelulares, que se caracterizam como “peças” fundamentais no progresso neurodegenerativo. Assim, o entendimento do papel destas vias de sinalização é essencial não somente para a compreensão da doença, mas também para o desenvolvimento de drogas com potenciais para o tratamento da DA.

Como descrito anteriormente, vários trabalhos demonstram que diferentes vias de sinalização são importantes para a fisiopatologia da DA. Além disso, algumas pesquisas demonstram que a inibição ou ativação destas moléculas diminuem as alterações patológicas em modelos de DA. Assim, torna-se importante o desenvolvimento de estudos clínicos com inibidores ou ativadores destas vias.

A busca para a cura da DA tem sido considerada uma prioridade para a pesquisa médica. Porém, em um curto prazo, possivelmente o desenvolvimento de drogas para retardar o processo neurodegenerativo seja uma estratégia mais facilmente alcançável.

Diante das pesquisas realizadas, são abordados “caminhos” que podem ser utilizados em busca de possíveis tratamentos para a DA, a exemplo de fármacos que ativem a PKC e/ou configurem inibidores da GSK-3 β , JNK, p38 e mTOR.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKHTER R., SANPHUI P., DAS H., SAHA P., BISWAS S. C. The regulation of p53 up-regulated modulator of apoptosis by JNK/c-Jun pathway in β -amyloid-induced neuron death. *Journal of Neurochemistry*. 2015 Apr 17. doi: 10.1111/jnc.13128.

ALKON, D. L. et al. PKC signaling deficits: a mechanistic hypothesis for the origins of Alzheimer's disease. *Trends in Pharmacological Sciences* , Volume 28 , Issue 2 , 51 – 60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2006.12.002>

ASCOLANI A., BALESTRIERI E., MINUTOLO A., MOSTI S., SPALLETTA G., BRAMANTI P., MASTINO A., CALTAGIRONE C., MACCHI B. Dysregulated NF- κ B pathway in peripheral mononuclear cells of Alzheimer's disease patients. *Curr Alzheimer Res*. 2012 Jan;9(1):128-37

BENADIBA M. et al. New molecular targets for PET and SPECT imaging in neurodegenerative diseases. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, Oct 2012, vol.34, suppl.2, p.s125-s148. ISSN 1516-4446

BOTTINO, C. M. C. et al. Reabilitação cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer: Relato de trabalho em equipe multidisciplinar. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo , v. 60, n. 1, p. 70-79, Mar. 2002 .

CACCAMO A., PINTO V., MESSINA A., BRANCA C., ODDO S. Genetic reduction of mammalian target of rapamycin ameliorates Alzheimer's disease-like cognitive and pathological deficits by restoring hippocampal gene expression signature. *J Neurosci*. 2014 Jun 4;34(23):7988-98. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0777-14.2014

CAI Z, CHEN G, HE W, XIAO M, YAN LJ. Activation of mTOR: a culprit of Alzheimer's disease? *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 Apr 9;11:1015-30. doi: 10.2147/NDT.S75717

CAI Z, ZHAO Y, ZHAO B. Roles of glycogen synthase kinase 3 in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2012 Sep;9(7):864-79.

CELL DEATH AND DIFFERENTIATION (2009) **16**, 1–2; doi:10.1038/cdd.2008.139

CHOW VW, MATTSON MP, WONG PC, GLEICHMANN M. An overview of APP processing enzymes and products. *Neuromolecular Med*. 2010 Mar;12(1):1-12. doi: 10.1007/s12017-009-8104-z. Review.

CHURCHER I. Tau therapeutic strategies for the treatment of Alzheimer's disease. *Curr Top Med Chem*. 2006;6(6):579-95. Review.

COELHO, V. A. A. et al . Doença de Huntington: relato de caso com história familiar negativa e atenuação das manifestações psiquiátricas com o uso de olanzapina. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo , v. 31, n. 2, p. 186-188, June 2009 .

CREWS, L., ROCKENSTEIN, E. and MASLIAH, E. (2009) APP transgenic modeling of Alzheimer's disease: mechanisms of neurodegeneration and aberrant neurogenesis. *Brain Struct. Funct. Curr Alzheimer Res*. 2012 Jan;9(1):128-37

DE LA MONTE, S. M., & WANDS, J. R. (2008). Alzheimer's Disease Is Type 3 Diabetes—Evidence Reviewed. *Journal of Diabetes Science and Technology (Online)*, 2(6), 1101–1113.

ENGELHARDT E. et al . Tratamento da doença de Alzheimer: recomendações e sugestões do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Arq. Neuro-Psiquiatr., São Paulo , v. 63, n. 4, p. 1104-1112, Dec. 2005 .

ETCHEBERRIGARAY R., TAN M., DEWACHTER I., KUIPÉRI C., AUWERA I. V., WERA S., QIAO L., BANK B., NELSON T. J., KOZIKOWSKI A.P., LEUVEN F. V., and ALKON D. L. Therapeutic effects of PKC activators in Alzheimer's disease transgenic mice. Biological Sciences–Neuroscience. PNAS 2004 101 (30) 11141-11146; published ahead of print July 19, 2004,doi:10.1073/pnas.0403921101.

FERREIRA P., PIAI K., TAKAYANAGU I. A., & SEGURA M. S. (2008). Alumínio como fator de risco para a doença de Alzheimer. Revista Latino-Americana De Enfermagem, 16(1), 151-157.

FERREIRA, S.; MASSANO, J. Terapêutica farmacológica na doença de Alzheimer: progressos e esperanças futuras. Arq Med, Porto , v. 27, n. 2, abr. 2013 .

FERRER I., GOMEZ I. T., PUIG B., FREIXES M., RIBÉ E., DALFÓ E., AVILA J. Current advances on different kinases involved in tau phosphorylation, and implications in Alzheimer's disease and tauopathies. Curr Alzheimer Res. 2005 Jan;2(1):3-18.

FORLENZA, O. V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. Rev. psiquiatr. clín., São Paulo , v. 32, n. 3, p. 137-148, June 2005.

FORMAN MS, TROJANOWSKI JQ, LEE VM. Neurodegenerative diseases: a decade of discoveries paves the way for therapeutic breakthroughs. *Nature* 2004 Oct;10(10):1055-63. Review. PMID:15459709

FRIDMAN, C. et al . Alterações genéticas na doença de Alzheimer. *Rev. psiquiatr. clín.*, São Paulo , v. 31, n. 1, p. 19-25, 2004 .

GIRALDO E., LLORET A., FUCHSBERGER T., VIÑA J. A β and tau toxicities in Alzheimer's are linked via oxidative stress-induced p38 activation: Protective role of vitamin E *Redox Biol.* 2014; 2: 873–877, doi: 10.1016/j.redox.2014.03.002

GOODMAN & GILMAN. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 10ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, 2003. 203 p.

GOTTLIE, M. G. V. et al . Aspectos genéticos do envelhecimento e doenças associadas: uma complexa rede de interações entre genes e ambiente: aspectos genéticos do envelhecimento. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.*, Rio de Janeiro, v. 10, n. 3, 2007.

GRAEFF, F. G.; BRANDÃO, M. L. *Neurobiologia das doenças mentais*. 3. ed. São Paulo: Lemos, 1996. 188 p.

HENSLEY K., FLOYD R. A., ZHENG N. Y., NAEL R., ROBINSON K. A., NGUYEN X., PYE Q. N., STEWART C. A., GEDDES J., MARKESBERY W. R., PATEL E., JOHNSON G. V., BING G. p38 kinase is activated in the Alzheimer's disease brain. *Journal of Neurochemistry*. 1999 May;72(5):2053-8.

HERAS S. D, PÉREZ R. J. M., HERNÁNDEZ D. J., PEDRAZA C. J. The role of PI3K/AKT/mTOR pathway in the modulation of autophagy and the clearance of protein aggregates in neurodegeneration. *Cell Signal*. 2014 Dec;26(12):2694-701. doi: 10.1016/j.cellsig.2014.08.019. *Journal of Neuroscience*. 2014 Jun 4;34(23):7988-98. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0777-14.2014.

HOEFFER C. A., KLANN E. mTOR signaling: at the crossroads of plasticity memory and disease. (2010)*Trends in Neurosciences*, 33(2):67-75

HOOPER, C., RICHARD K., AND LOVESTONE S. "The GSK3 Hypothesis of Alzheimer's Disease." *Journal of Neurochemistry* 104.6 (2008): 1433–1439.PMC.

INTERNATIONAL JOURNAL OF ALZHEIMER'S DISEASE;
Volume 2012 (2012), Article ID 731526

JONSSON T., ATWAL J. K., STEINBERG S., SNAEDAL J., JONSSON P. V., BJORNSSON S., STEFANSSON H., SULEM P., GUDBJARTSSON D., MALONEY J., HOYTE K., GUSTAFSON A., LIU Y., LU Y., BHANGALE T., GRAHAM R. R., HUTTENLOCHER J., BJORNSDOTTIR G., ANDREASSEN O. A., JÖNSSON E. G., PALOTIE A., BEHRENS T. W., MAGNUSSON O. T., KONG A., THORSTEINSDOTTIR U., WATTS R. J., STEFANSSON K. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature*. 2012 Aug 2;488(7409):96-9. doi: 10.1038/nature11283. PMID:22801501

KINSLEY L, SIDDIQUE T. Amyotrophic Lateral Sclerosis Overview. 2001 Mar 23 [Updated 2015 Feb 12]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al.,

editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015.

LEAL, Raquel Franco et al . Autophagy and proinflammatory cytokine expression in the intestinal mucosa and mesenteric fat tissue of patients with Crohn's disease. *J. Coloproctol. (Rio J.)*, Rio de Janeiro , v. 33, n. 1, p. 9-15, Apr. 2013 .

LIAN H, YANG L, COLE A, SUN L, CHIANG AC, FOWLER SW, SHIM DJ, RODRIGUEZ RJ, TAGLIALATELA G, JANKOWSKY JL, LU HC, ZHENG H. NFkB-activated astroglial release of complement C3 compromises neuronal morphology and function associated with Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience*. 2015 Jan 7;85(1):101-15. doi: 10.1016/j.neuron.2014.11.018.

LIMA, Rafael Rodrigues et al . Lesão da substância branca e doenças neurodegenerativas. *Rev. Para. Med.*, Belém , v. 20, n. 4, dez. 2006.

LY PT, WU Y, ZOU H, WANG R, ZHOU W, KINOSHITA A, ZHANG M, YANG Y, CAI F, WOODGETT J, SONG W. Inhibition of GSK3 β -mediated BACE1 expression reduces Alzheimer-associated phenotypes. *J Clin Invest*. 2013 Jan;123(1):224-35. doi: 10.1172/JCI64516.

MANDELKOW E. Alzheimer's disease. The tangled tale of tau. *Nature*. 1999 Dec 9;402(6762):588-9. PMID:10604460

MANGIALASCHE, Francesca ; SOLOMON, Alina ; WINBLAD, Bengt ; MECOCCI, Patrizia; KIVIPELTO, Miia. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *The Lancet. Neurology* 2010, Vol.9(7), pp.702-16

MARTELLI, Anderson; MARTELLI, Fabiana Palermo. Alterações Cerebrais e Análise Histopatológica dos Emaranhados Neurofibrilares na Doença de Alzheimer. UNICIÊNCIAS, v. 18, n. 1, 2014.

MARTINEZ G. J. M., ALESSI D. R. mTOR complex 2 (mTORC2) controls hydrophobic motif phosphorylation and activation of serum and glucocorticoid induced protein kinase 1. *Bio Chemical Journal*, 2008, 416:375-385.

MASLIAH, E., COLE, G., SHIMOHAMA, L HANSEN, R DETERESA, RD TERRY, AND T SAITOH. Differential involvement of protein kinase C isozymes in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuroscience*, 1 July 1990, 10(7):2113-2124

NOGUÈS X. Protein kinase C, learning and memory: a circular determinism between physiology and behaviour. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1997 Apr;21(3):507-29. Review. PMID:9153070

PARSONS C. G., DANYSZ W., DEKUNDY A., PULTE I. Memantine and cholinesteraseinhibitors: complementary mechanisms in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurotox Res*. 2013 Oct;24(3):358-69

PEI J. J., HUGON J. mTOR-dependent signalling in Alzheimer's disease. *J Cell Mol Med*. 2008. Dec;12(6B):2525-32. doi:10.1111/j.1582934.2008.00509.x. Review. PMID:19210753

PIMIENTA J., HERNÁN J.; MEDINA M., ADRIANA M; BETANCOURTH M. I. Sistema glutamatérgico II: alteraciones en isquemia, alzheimer y esquizofrenia. *rev.colomb.psiqui.*, Bogotá , v. 32, n. 1, Mar. 2003

PINSETTA F. R., TAFT C. A., SILVA C. H. P. Structure- and ligand-based drug design of novel p38-alpha MAPK inhibitors in the fight against

the Alzheimer's disease. J Biomol Struct Dyn. 2014;32(7):1047-63. doi: 10.1080/07391102.2013.803441.

QUERFURTH HW, LAFERLA FM. Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2010 Jan 28;362(4):329-44. doi: 10.1056/NEJMra0909142. Review. No abstract available. Erratum in: N Engl J Med. 2011 Feb 10;364(6):588.

REVETT, T. J., et al. "Glutamate system, amyloid (beta) peptides and tau protein: functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology." Journal of Psychiatry and Neuroscience 38.1 (2013)

RIBEIRO F. M. et al . Animal models of neurodegenerative diseases. Rev. Bras. Psiquiatr., São Paulo , v. 35, supl. 2, p. S82-S91, 2013 .

SAVAGE MJ, LIN YG, CIALLELLA JR, FLOOD DG, SCOTT RW. Activation of c-Jun N-terminal kinase and p38 in an Alzheimer's disease model is associated with amyloid deposition. J Neurosci. 2002 May 1;22(9):3376-85

SCHAEFFER, Evelin L.. Enriquecimento ambiental como estratégia para promover a neurogênese na doença de Alzheimer: possível participação da fosfolipase A2. Rev. psiquiatr. clín., São Paulo , v. 37, n. 2, p. 73-80, 2010 .

SEGER R., KREBS E. G. The MAPK signaling cascade. FASEB J. 1995 Jun;9(9):726-35. Review.PMID:7601337

SERENIKI A.; VITAL M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul, Porto Alegre , v. 30, n. 1, supl. 2008 .

SMITH, M. A. C. Doença de Alzheimer. Rev. Bras. Psiquiatr., São Paulo , v. 21, supl. 2, p. 03-07, Oct. 1999 .

SONG J, PARK KA, LEE WT, LEE JE Apoptosis signal regulating kinase 1 (ASK1): potential as a therapeutic target for Alzheimer's disease. Int J Mol Sci. 2014 Jan 29;15(2):2119-29. doi: 10.3390/ijms15022119.

SPILMAN P., PODLUTSKAYA N., HART M. J., DEBNATH J., GOROSTIZA O., BREDESEN D., RICHARDSON A., STRONG R., GALVAN V. Inhibition of mTOR by rapamycin abolishes cognitive deficits and reduces amyloid-beta levels in a mouse model of Alzheimer's disease. Public Library of Science One. 2010 Apr 1;5(4):e9979. doi: 10.1371/journal.pone.0009979. Erratum in: PLoS One. 2011;6(11). doi:10.1371/annotation/05c1b976-7eab-4154-808d-0526e604b8eb.

STROOPER B. et al., Nature Rev. Neurol. 6,99-107 (2010).

SUN A., LIU M., NGUYEN X. V., BING G. P38 MAP kinase is activated at early stages in Alzheimer's disease brain. Exp Neurol. 2003 Oct;183(2):394-405.

SUN M. K., ALKON D. L. Activation of protein kinase C isozymes for the treatment of dementias. Adv Pharmacol. 2012;64:273-302. doi: 10.1016/B978-0-12-394816-8.00008-8.

SUN Y. X., JI X., MAO X., XIE L., JIA J., GALVAN V., GREENBERG D. A., Jin K. Differential activation of mTOR complex 1 signaling in human brain with mild to severe Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2014;38(2):437-44. doi: 10.3233/JAD-131124.

TANG Z, IOJA E, BEREZKI E, HULTENBY K, LI C, GUAN Z, WINBLAD B, PEI JJ mTor mediates tau localization and secretion: Implication for Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Jul;1853(7):1646-57. doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.03.003. Epub 2015 Mar 17.

TEIXEIRA, Vivian de Oliveira Nunes; FILIPPIN, Lidiane Isabel; XAVIER, Ricardo Machado. Mecanismos de perda muscular da sarcopenia. *Rev. Bras. Reumatol.*, São Paulo , v. 52, n. 2, p. 252-259, Apr. 2012 .

VENTURA, A. L. M. et al . Sistema colinérgico: revisitando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo. *Rev. psiquiatr. clín.*, São Paulo , v. 37, n. 2, p. 66-72, 2010 .

WANG Y, YANG R, GU J, YIN X, JIN N, XIE S, WANG Y, CHANG H, QIAN W, SHI J, IQBAL K, GONG CX, CHENG C, LIU F Cross talk between PI3K-AKT-GSK-3 β and PP2A pathways determines tau hyperphosphorylation. *Neurobiol Aging*. 2015 Jan;36(1):188-200. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.035.

XIA P., CHEN H. S., ZHANG D., LIPTON S. A. Memantine preferentially blocks extrasynaptic over synaptic NMDA receptor currents in hippocampal autapses. *Journal of Neuroscience*. 2010 Aug 18;30(33):11246-50

YANG WN, MA KG, QIAN YH, ZHANG JS, FENG GF, SHI LL, ZHANG ZC, LIU ZH Mitogen-activated protein kinase signaling pathways promote low-density lipoprotein receptor-related protein 1-mediated internalization of beta-amyloid protein in primary cortical neurons. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015 Apr 29;64:252-264. doi: 10.1016/j.biocel.2015.04.013.

YATES S. C., ZAFAR A., HUBBARD P., et al. Dysfunction of the mTOR pathway is a risk factor for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica Communications*. 2013;1:3. doi:10.1186/2051-5960-1-3.