

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Graduação em Nutrição

Francielle Veloso Pinto Pereira

Mecanismos neuroprotetores da curcumina na doença de Alzheimer

Porto Alegre

2018

Francielle Veloso Pinto Pereira

Mecanismos neuroprotetores da curcumina na doença de Alzheimer

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Nutrição, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Nutrição.

Orientadora: Marina Concli Leite

Porto Alegre

2018

CIP - Catalogação na Publicação

Pereira, Francielle Veloso Pinto
Mecanismos neuroprotetores da curcumina na doença
de Alzheimer / Francielle Veloso Pinto Pereira. --
2018.
51 f.
Orientador: Marina Concli Leite.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Medicina, Curso de Nutrição, Porto Alegre, BR-RS,
2018.

1. Doença de Alzheimer. 2. Curcumina. 3. Estresse
Oxidativo. 4. Peptídeo beta-amiloide. I. Leite,
Marina Concli, orient. II. Título.

Francielle Veloso Pinto Pereira

Mecanismos neuroprotetores da curcumina na doença de Alzheimer

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Nutrição, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, 11 de dezembro de 2018.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova o trabalho de conclusão de curso "Mecanismos neuroprotetores da curcumina na doença de Alzheimer", elaborado por Francielle Veloso Pinto Pereira, como requisito parcial para obtenção do Grau de Bacharel em Nutrição.

Comissão Examinadora:

Profª Dra. Viviani Ruffo de Oliveira (UFRGS)

Fernanda Carolina Telles da Silva Fróes (Doutoranda – UFRGS)

Profª Dra. Marina Concli Leite (Orientadora – UFRGS)

AGRADECIMENTOS

À minha mãe e irmã Priscila que sempre estiveram ao meu lado. Sem vocês nada iria fazer sentido.

À minha orientadora Marina Leite, pela paciência, carinho e companheirismo em todos os momentos. Tu és uma inspiração!

Às minhas amigas Luíza e Érica, que me acompanham desde o primeiro dia de faculdade. Vocês fizeram meus dias muito mais felizes, obrigada por estarem ao meu lado também nos momentos ruins. Estaremos sempre juntas.

Ao meu grande amigo Lucas, pela amizade e companheirismo. Obrigada pelos conselhos e por todas as palavras de apoio. Tua presença se tornou indispensável na minha vida.

À Marina Seady por toda a paciência, ajuda, amizade e por sempre acreditar que eu era capaz.

À todos do Laboratório 31, pelos ensinamentos, compreensão, paciência e amizade.

RESUMO A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa de caráter irreversível e progressivo que desencadeia a forma mais comum de demência. O dano oxidativo às proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos é uma característica comum e inicial da doença. O peptídeo A β , constituinte das placas amiloides observadas em pacientes com Alzheimer, é capaz de desempenhar um papel importante na geração desse estado. A curcumina, um polifenol extraído do rizoma da planta *Curcuma longa* é amplamente estudada devido às suas propriedades antioxidantes, podendo exercer efeitos benéficos sobre a progressão da doença. Objetivo: Descrever através de achados na literatura os mecanismos de ação pelos quais a curcumina exerce seus efeitos antioxidantes na DA, bem como as limitações do seu uso terapêutico. Metodologia: Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa. Selecionou-se artigos científicos em língua inglesa na base de dados Pubmed, através de descritores específicos. Resultados: A curcumina promove uma diminuição dos níveis de peptídeo A β e sua agregação na forma de fibrilas insolúveis e oligômeros solúveis. Além disso, é capaz de aumentar o conteúdo de tripeptídeo glutathiona, um importante antioxidante do sistema nervoso central, bem como da enzima heme-oxigenase 1 que confere citoproteção diante de estressores, incluindo o estresse oxidativo.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Curcumina. Estresse Oxidativo. Peptídeo β -amiloide.

ABSTRACT Alzheimer's disease is an irreversible and progressive neurodegenerative disease that triggers the most common form of dementia. Oxidative damage to proteins, lipids and nucleic acids is a common and early condition of disease. The A β peptide, constituent of the amyloid plaques, is capable of playing an important role in the generation of this condition. Curcumin, a polyphenol extracted from the rhizome of the *Curcuma longa* plant is widely studied because of its antioxidant properties and can exert beneficial effects on the progression of the disease. Objective: This work aims to describe the mechanisms of action by which curcumin exerts its antioxidant effects on Alzheimer's disease and the limitations of its therapeutic use. Methodology: This study is a narrative bibliographical review. Scientific articles were selected in the Pubmed database, using specific descriptors. Results: Curcumin promotes the reduction of A β peptide levels and their aggregation in the form of insoluble fibrils and soluble oligomers. It increases the content of the tripeptide glutathione, an important antioxidant of the central nervous system and the enzyme heme-oxygenase 1 that confer cytoprotection.

Keywords: Alzheimer's disease. Curcumin. Oxidative stress. Amyloid- β .

LISTA DE ABREVIATURAS

- AGEs – produtos finais de glicação avançada
- AICD – domínio intracelular da proteína precursora amiloide
- ApN – aminopeptidase N neuronal
- APP – proteína precursora amiloide
- ARE – elemento de resposta antioxidante
- A β – β -amiloide
- A β 40 – forma do peptídeo β -amiloide com 40 aminoácidos
- A β 42 – forma do peptídeo β -amiloide com 42 aminoácidos
- BACE 1 – β -secretase 1
- C83 – fragmento C-terminal de 83 resíduos de aminoácidos
- C99 – fragmento C-terminal de 99 resíduos de aminoácidos
- CAT – catalase
- COX – ciclo-oxigenase
- DA – doença de Alzheimer
- EO – estresse oxidativo
- EpRE – elemento de resposta eletrofílica
- EROs – espécies reativas de oxigênio
- GCL – γ -glutamilcisteina ligase
- GCLc – subunidade catalítica da γ -glutamilcisteina ligase
- GCLm – subunidade modulatória da γ -glutamilcisteina ligase
- GPx – glutaciona peroxidase

GR – glutationa redutase

GSH – glutationa

GSSG – glutationa dissulfeto

H₂O₂ – peróxido de hidrogênio

HO – heme-oxigenase

Hsp-32 – proteína de choque térmico-32

iNOS – óxido nítrico sintase induzível

i.p – intraperitoneal

IL-1 β – interleucina-1 β

MMSE – mini exame do estado mental

MRP1 – proteínas de resistência a múltiplas drogas

NF-kB – fator nuclear kappa- β

Nrf2 – fator nuclear relacionado ao fator eritróide 2

p3 – fragmento extracelular da proteína precursora amiloide

p38 – proteína cinase p38

PI3K – fosfatidilinositol-3-cinase

PKC – proteína cinase C

RAGE – receptor para produtos finais de glicação avançada

sAPP α /sAPP- β – formas solúveis da proteína precursora amiloide

SNC – sistema nervoso central

SOD – superóxido dismutase

TNF- α – fator de necrose tumoral α

γ GT – γ -glutamyltranspeptidase

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Via secretória constitutiva da APP.....	16
Figura 2 – Processamento da APP.....	18
Figura 3 – Sequência de aminoácidos do peptídeo A β	20
Figura 4 – Reações de formação metionina sulfóxido e metionina sulfona.....	23
Figura 5 – Estrutura química do diferuloilmetano (curcumina)	25
Figura 6 – Metabolismo da glutathiona no SNC	30
Figura 7 – Mecanismos antioxidantes da curcumina.....	35

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	JUSTIFICATIVA.....	13
3	OBJETIVO.....	14
4	METODOLOGIA	14
4.1	Desenho do estudo	14
4.2	Identificação e seleção das fontes	14
5	DESENVOLVIMENTO	14
5.1	Hipótese da cascata amiloide	14
5.1.1.	Características da proteína precursora amiloide.....	15
5.1.2.	Processamento da proteína precursora amiloide	17
5.1.3.	Toxicidade do peptídeo A β	18
5.2	Estresse oxidativo.....	20
5.2.1.	Indução do estresse oxidativo pelo peptídeo A β	21
5.3	Influência da alimentação na Doença de Alzheimer	23
5.4	Curcuma longa	24
5.4.1.	Curcuminóides	24
5.5	Efeitos antioxidantes da curcumina na DA	26
5.5.1.	Efeitos da Curcumina na agregação do peptídeo A β	27
5.5.2.	Efeitos da curcumina sobre o tripeptídeo glutathiona	28
5.5.2.1.	Fator nuclear relacionado ao fator eritróide 2	31
5.5.3.	Efeitos da curcumina sobre a enzima heme-oxigenase-1	33
5.6	Limitações do uso da curcumina	35
5.6.1.	Alternativas para aumentar a biodisponibilidade da curcumina.....	36
5.6.1.1.	Nanoformulações	36
5.6.1.2.	Piperina.....	37
6	CONCLUSÃO	38
	REFERÊNCIAS	40

1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa de caráter irreversível e progressivo que desencadeia a forma mais comum de demência. Foi descrita pela primeira vez em 1906 pelo psiquiatra alemão Alois Alzheimer (MÖLLER; GRAEBER, 1998) e caracteriza-se por causar sintomas de disfunção cognitiva tais como: perda de memória, dificuldade de linguagem e comunicação; e alteração da função executiva. Além desses, sintomas psiquiátricos, distúrbios comportamentais, depressão, alucinações, delírio e agitação são frequentes (BURNS; JACOBY; LEVY, 1990).

De acordo com o *World Alzheimer Report (2018)*, estima-se que cerca de 50 milhões de pessoas apresentam demência em todo o mundo. Espera-se que os números subam para 82 milhões em 2030 e para 152 milhões em 2050. Devido ao impacto econômico da demência, a DA tem se tornado um problema socioeconômico crescente em todo o mundo. Estima-se que os gastos mundiais em cuidados de saúde foram de cerca de 1 trilhão de dólares em 2018 e no ano de 2030 os custos serão de aproximadamente de 2 trilhões de dólares (INTERNATIONAL, 2018).

As características patológicas presentes na DA são principalmente a formação de placas amiloides extracelulares no parênquima e nos vasos sanguíneos cerebrais, constituídas por agregados de peptídeo β -amiloide ($A\beta$) (KUMAR; SINGH; EKAVALI, 2015); e o acúmulo de emaranhados neurofibrilares formados através da hiperfosforilação anormal da proteína Tau, encontrada principalmente nos neurônios e pertencente à família de proteínas associadas aos microtúbulos (ROY et al., 2005).

O dano oxidativo a proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos também é uma característica patológica comum e inicial da DA (LOVELL et al., 1995; SUBBARAO; RICHARDSON; ANG, 1990). Evidências demonstram que o peptídeo $A\beta$ desempenha um papel importante na geração desse estado, influenciando na progressão da doença e no comprometimento cognitivo e funcional dos indivíduos (PRATICÒ et al., 2002).

O envelhecimento constitui o principal fator de risco para o desenvolvimento da DA, sendo o sexo e a genética, outros fatores de risco importantes (BARRANCO-QUINTANA et al., 2005). Além deles, a baixa escolaridade, ocorrência de acidente vascular cerebral, doença cardíaca, hipertensão, diabetes mellitus, obesidade, inatividade física e depressão podem ser

considerados fatores de risco modificáveis (HONIG et al., 2003; LUCHSINGER et al., 2004; OHARA et al., 2011).

Apesar de ainda não existirem tratamentos efetivos para a doença, a mudança no estilo de vida, incluindo a alimentação saudável, pode desempenhar um efeito neuroprotetor. A alimentação é essencial no fornecimento de nutrientes para o funcionamento cerebral normal e apresenta um grande potencial na prevenção primária dos fatores de risco modificáveis. Além disso, tem se visto que vários componentes dos alimentos e compostos derivados de plantas que são utilizados na alimentação, apresentam efeitos benéficos sobre a progressão da DA, tais como o α -tocoferol (MORRIS et al., 2005; PEREIRA; SANTOS; OLIVEIRA, 1999), o retinol (PERRIG; PERRIG; STÄHELIN, 1997), o sulforafano (YAMAMOTO et al., 2018), a quercetina (ANSARI et al., 2009), as catequinas (ARAB et al., 2016), os ginsenosídeos (CHEN; ECKMAN; ECKMAN, 2006), o resveratrol (SHARMA; GUPTA, 2002) e a curcumina (STRIDH et al., 2010).

A curcumina é um polifenol extraído do rizoma da *Curcuma longa*, que apresenta entre outras, propriedades anti-inflamatórias, antitumorais, antimicrobianas e antioxidantes. É amplamente consumida para adicionar cor e sabor aos alimentos e tem sido demonstrado que é um composto natural que pode modular vários alvos moleculares, exercendo efeitos benéficos sobre as características patológicas da DA (YU et al., 2012).

2 JUSTIFICATIVA

O estresse oxidativo (EO) é uma das principais características da DA, influenciando ativamente na sua progressão. Considerando que o tratamento atual da doença se limita ao alívio da sua sintomatologia, permanece a necessidade de agentes seguros, não tóxicos e oralmente eficazes, capazes de interferir nos processos oxidativos. Buscando alternativas para o tratamento e prevenção da DA, a curcumina tem sido amplamente estudada devido as suas inúmeras propriedades, incluindo a de modular vias moleculares e atenuar o EO. A utilização desse composto como agente terapêutico sustenta-se pelo fato de ser facilmente encontrado, ter preço acessível e poder ser utilizado diariamente de forma a incentivar o paciente na busca da sua saúde através da alimentação.

3 OBJETIVO

Descrever através de achados na literatura os mecanismos de ação pelos quais a curcumina exerce seus efeitos antioxidantes na DA, bem como as limitações de sua utilização terapêutica.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Este trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica não sistemática narrativa que descreve os mecanismos de ação estabelecidos/hipotetizados pelos quais a curcumina exerce seus efeitos antioxidantes na DA.

4.2 Identificação e seleção das fontes

Para o presente trabalho foram selecionados artigos científicos em língua inglesa, indexados na base de dados Pubmed. Incluíram-se estudos realizados em humanos, animais e *in vitro*. Não foi estabelecido limite de tempo para a seleção das fontes, utilizou-se artigos clássicos sobre o assunto, porém buscou-se priorizar o uso de artigos atuais para expor os resultados mais recentes da pesquisa sobre o tema.

Utilizou-se inicialmente para a coleta dos artigos descritores “Alzheimer's Disease” “Curcumin and Alzheimer's Disease”, “Curcumin amyloid”, “Curcumin and Oxidative Stress”. Devido à diversidade de trabalhos encontrados neste modelo de busca, realizou-se uma seleção manual dos artigos com base em seus títulos e resumos, e aqueles que apresentassem informações relevantes ao presente estudo, foram submetidos a uma análise de texto completo. Os dados foram analisados e agrupados de acordo com o tema proposto, destacando-se as informações com maior relevância ao conteúdo.

5 DESENVOLVIMENTO

5.1 Hipótese da cascata amiloide

A hipótese da cascata amiloide postula que a neurodegeneração na DA é causada por acumulação anormal de placas constituídas por peptídeo A β em várias áreas do cérebro (EVIN; WEIDEMANN, 2002). O peptídeo A β é derivado de ação enzimática sobre a proteína precursora amiloide (APP) e o seu acúmulo é considerado um dos principais eventos

patológicos da DA, causando perda sináptica e morte celular neuronal (BALLARD et al., 2011; SERAFINI et al., 2017).

5.1.1. Características da proteína precursora amiloide

A APP é uma proteína transmembrana amplamente distribuída (MASTERS et al., 1985) que apresenta um domínio N-terminal extracelular longo e um domínio C-terminal citoplasmático curto (TAMAGNO et al., 2012). Seu gene codificador localiza-se no cromossomo 21 (ROBAKIS et al., 1987) e, por esse motivo, pacientes com síndrome de Down desenvolvem as lesões histológicas da DA (SELKOE, 1994).

Três principais isoformas da APP foram identificadas, APP-695, APP-751 e APP-770 (KANG et al., 1987), sendo a isoforma de 695 aminoácidos expressa em níveis elevados nas células neuronais, enquanto que as demais isoformas podem ser encontradas também em tecidos não neurais (KOO et al., 1990) (Tabela 1).

Tabela 1 – Expressão celular das isoformas da APP

Tecido	Isoforma predominante da APP
Baço	APP751/770
Timo	APP751/770
Músculo esquelético	APP751/770
Rim	APP751/770
Fígado	APP751/770
Pulmão	APP751/770
Intestino delgado	APP751/770
Coração	APP751/770
Glândula adrenal	APP751/770
Plaquetas	APP751
Cérebro	APP695 (neurônios) APP751/770 (glia)

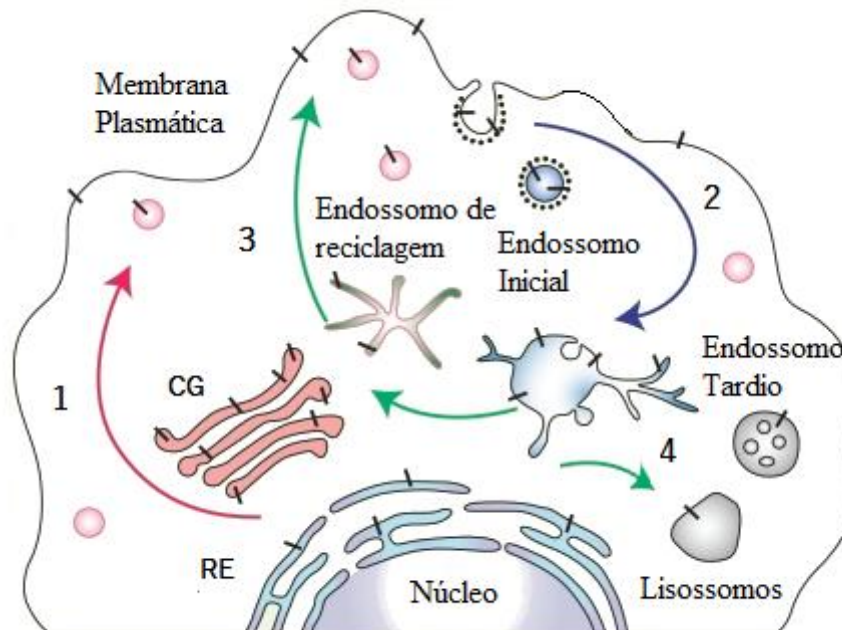
Fonte: Modificado de (MATTSON, 1997).

Na maioria dos tipos celulares estudados, o processo geral de biossíntese e transporte, a APP nascente/imatura, segue a via secretória, sendo translocada do retículo endoplasmático

para o complexo de Golgi, onde predominantemente localiza-se (GUO et al., 2012). Nessa organela, torna-se madura e transloca-se através da rede trans-Golgi até a membrana plasmática (DAS et al., 2013). A APP sofre processo de O-glicosilação e N-glicosilação e, ao chegar à membrana plasmática, sofre processamento. A parcela que escapa do processamento sofre internalização por endocitose (MARQUEZ-STERLING et al., 1996). Endossomos iniciais captam a APP, que pode ser reciclada voltando à superfície celular ou direcionada de forma retrógrada ao complexo de Golgi. A APP pode ainda ser degradada através da fusão de endossomos tardios com lisossomos (COLE; TETER; FRAUTSCHY, 2007) (Figura 1).

Em neurônios, esse processo é semelhante, entretanto, após deixar a rede trans-Golgi, a APP é transportada para o axônio e dendritos nas vesículas de transporte pós-Golgi. A entrega de APP ao axônio faz uso do sistema de transporte anterógrado axonal rápido (KOO et al., 1990), como visto na análise de axônios de neurônios hipocâmpais, por meio de microscopia de vídeo. Esse transporte é dependente de cinesina-1, uma proteína motora que se transloca através de microtúbulos (KAETHER; SKEHEL; DOTTI, 2000).

Figura 1 – Via secretória constitutiva da APP



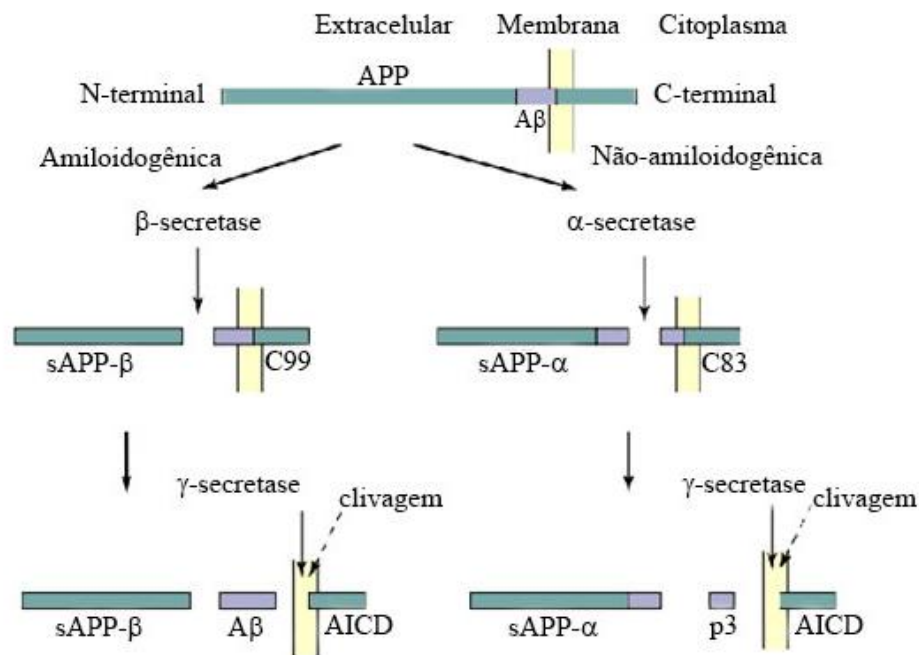
Moléculas de APP (barras pretas) amadurecem através da via secretória constitutiva, a partir do retículo endoplasmático (RE) e complexo de Golgi (CG) (1). A parcela da APP que atinge a superfície da célula, mas não sofre processamento é rapidamente internalizada por endossomos iniciais (2) e trafegada através de organelas endocíticas, podendo ser reciclada novamente até a superfície celular (3), ser direcionada ao CG ou ser degradada em lisossomos (4). Fonte: Modificado de (HAASS et al., 2012).

5.1.2. Processamento da proteína precursora amiloide

O processamento proteolítico da APP pode acontecer através da via não-amiloidogênica ou amiloidogênica (Figura 2). Na via não-amiloidogênica, que ocorre sem causar patologias, a APP é clivada pelas duas aspartil-proteases, referidas como α e γ -secretases. A primeira clivagem da APP pela α -secretase, resulta na liberação de uma forma solúvel de APP (sAPP α) e permite que o fragmento C-terminal, com 83 resíduos de aminoácidos (C83) decorrente dessa reação, seja clivado pela γ -secretase, gerando o domínio intracelular da APP (AICD) e o fragmento extracelular p3, cuja função ainda é desconhecida, entretanto não é considerado patogênico (BALLARD et al., 2011; NALIVAEVA et al., 2014; SELKOE; SCHENK, 2003).

Na via amiloidogênica, que está aumentada em doenças neurodegenerativas, a APP sofre clivagens sequenciais pelas β e γ -secretases. Na primeira reação, a ação da β -secretase (BACE-1), uma aspartil-protease ligada à membrana com seu sítio ativo no espaço extracelular, gera sAPP- β que também é uma forma solúvel da APP; e um fragmento C-terminal ligado à membrana com 99 resíduos de aminoácidos (C99). O fragmento C99 sequencialmente é clivado pela γ -secretase, produzindo o peptídeo A β que é liberado para o espaço extracelular e o domínio AICD, que permanece no citoplasma (SELKOE; SCHENK, 2003). Apesar das funções do AICD não estarem totalmente claras, estudos sugerem que ele possa contribuir para a patogênese da DA (KÖGEL et al., 2012; SŁOMNICKI, ŁUKASZ. LEŚNIAK, 2008).

Figura 2 – Processamento da APP



Processamento não-amiloidogênico da APP pela ação das enzimas α e γ -secretases, sem a formação do peptídeo A β (direita). Processamento amiloidogênico da APP pela ação das enzimas β e γ -secretases com a formação do peptídeo A β (esquerda). APP - proteína precursora amiloide; A β - peptídeo β amiloide; sAPP α /sAPP- β - formas solúveis da proteína precursora amiloide; C83 - fragmento C-terminal de 83 resíduos de aminoácidos; C99 - fragmento C-terminal de 99 resíduos de aminoácidos; AICD - domínio extracelular da APP; p3 - fragmento intracelular da APP. Fonte: Modificado de (VARDY; CATTO; HOOPER, 2005).

5.1.3. Toxicidade do peptídeo A β

O peptídeo A β apresenta comprimento que pode variar entre 39 e 43 resíduos de aminoácidos, entretanto as formas com 40 (A β 40) e 42 (A β 42) aminoácidos são as mais abundantes no cérebro. A produção de peptídeo A β ocorre em células de mamíferos ao longo da vida e ele pode ser detectado no estado não-patológico em plasma e líquido cefalorraquidiano. É rapidamente produzido e igualmente degradado, contudo em concentrações elevadas, tem uma forte tendência a se auto-agregar formando dímeros, trímeros, tetrâmeros, ou ainda oligômeros maiores solúveis, bem como fibrilas insolúveis que podem mediar diversos efeitos tóxicos em diferentes estágios da DA (SELKOE; SCHENK, 2003).

A forma A β 42 agrega-se mais facilmente devido a presença de dois aminoácidos hidrofóbicos extras na sua estrutura (Figura 3) (BUTTERFIELD; BOYD-KIMBALL, 2005).

Essa parece ser a principal espécie encontrada em depósitos precoces do peptídeo, sendo a forma A β 40 capaz de agregar-se mais tardiamente (WYSS-CORAY et al., 2001).

A patogênese da DA é caracterizada, principalmente, por excessivo acúmulo extracelular de peptídeo A β na forma de placas amiloides ou senis. Essas placas amiloides maduras são compostas por um núcleo formado por agregados fibrilares de peptídeo A β , rodeado por neuritos distróficos (processos neurais anormais) e por um infiltrado de astrócitos reativos e microglia (BUSCIGLIO et al., 1995).

Evidências iniciais sugerem que as formas fibrilares insolúveis, que constituem as placas amiloides, são neurotóxicas e induzem alterações neurodegenerativas, incluindo encolhimento do soma neuronal e perda de sinapses que precedem a morte de neurônios (LORENZO; YANKNER, 1994). Observou-se que no córtex frontal de pacientes com DA, os níveis de peptídeo A β na forma de fibrilar aumentaram 10,8 vezes em comparação ao controle, enquanto que oligômeros solúveis apresentaram-se 3,2 vezes mais elevados (MCLEAN et al., 1999). Apesar das fibrilas insolúveis exercerem efeitos tóxicos e participarem da patogênese da DA, estudos apoiam fortemente a hipótese de que oligômeros de peptídeo A β são os principais efetores da disfunção sináptica e perda neuronal que caracterizam a doença (KANNINEN et al., 2008; WALSH et al., 2002).

Os dímeros de peptídeo A β inibem mecanismos de plasticidade sináptica que se acredita estarem envolvidos com a memória (KLYUBIN et al., 2008). Enquanto que outros oligômeros solúveis de A β obtidos através de células que expressam APP751, foram capazes de promover disfunção sináptica em camundongos normais em concentrações muito baixas, sendo a espécie trimérica capaz de desempenhar maiores efeitos prejudiciais (TOWNSEND et al., 2006). Em neurônios hipocâmpais, a exposição a 5 mM e 10 mM de A β 42 por 24 horas, contendo grandes quantidades de oligômeros, resultou em morte significativa de 31% e 64% das células, respectivamente. Quando o tempo de exposição foi estendido para 48 horas houve redução significativa no número de células viáveis (20,5%), mesmo em concentrações mais baixas de A β 42 (0,5 mM) (KANNINEN et al., 2008).

Apesar de desempenhar efeitos neurotóxicos diretos, os agregados de peptídeo A β podem iniciar uma série de eventos ou potencializar efeitos tóxicos, desencadeando disfunção e morte de diferentes tipos de células, incluindo os neurônios (BUSCIGLIO et al., 1995; FRASCA et al., 2008; TROY et al., 2000). O peptídeo A β é capaz de aumentara hiperfosforilação da proteína Tau, causando incapacidade dessa proteína se ligar aos

microtúbulos (BUSCIGLIO et al., 1995) e induzir EO (HUANG et al., 1999; TABNER et al., 2005), mecanismo que favorece a amiloidogênese, desencadeando um ciclo altamente danoso ao organismo (PAOLA et al., 2000).

Figura 3 – Sequência de aminoácidos do peptídeo Aβ

Aβ40

H₂N – Asp¹ – Ala² – Glu³ – Phe⁴ – Arg⁵–His⁶ – Asp⁷ – Ser⁸ – Gly⁹– Tyr¹⁰ – Glu¹¹ – Val¹²His¹³ – His¹⁴ – Gln¹⁵ – Lys¹⁶ – Leu¹⁷ – Val¹⁸- Phe¹⁹ – Phe²⁰ – Ala²¹ – Glu²² – Asp²³ – Val²⁴ Gly²⁵ – Ser²⁶ – Asn²⁷ – Lys²⁸ – Gly²⁹ – Ala³⁰–Ile³¹ – Ile³² – Gly³³ – Leu³⁴ – Met³⁵ – Val³⁶ Gly³⁷- Gly³⁸ – Val³⁹ – Val⁴⁰ – COOH

Aβ42

H₂N – Asp¹ – Ala² – Glu³ – Phe⁴ – Arg⁵ – His⁶ – Asp⁷ – Ser⁸ – Gly⁹– Tyr¹⁰ – Glu¹¹ – Val¹² His¹³ – His¹⁴ – Gln¹⁵ – Lys¹⁶ – Leu¹⁷ – Val¹⁸- Phe¹⁹ – Phe²⁰ – Ala²¹ – Glu²² – Asp²³ – Val²⁴ Gly²⁵ – Ser²⁶ – Asn²⁷ – Lys²⁸ – Gly²⁹ – Ala³⁰ – Ile³¹ – Ile³² – Gly³³ – Leu³⁴ – Met³⁵ – Val³⁶ Gly³⁷- Gly³⁸ – Val³⁹ – Val⁴⁰ – **Ile⁴¹ – Ala⁴²** – COOH

As formas do peptídeo Aβ com 40 (Aβ40) e 42(Aβ42) aminoácidos são as mais abundantes no cérebro. A forma Aβ42 agrega-se mais facilmente devido a presença de dois aminoácidos hidrofóbicos extras na sua estrutura (negrito). Fonte:Modificado de (BUTTERFIELD; SWOMLEY; SULTANA, 2013).

5.2 Estresse oxidativo

O EO refere-se à oxidação indevida de biomoléculas levando ao dano celular, que é realizado principalmente por espécies reativas de oxigênio (EROs). As EROs são subprodutos do metabolismo celular, geradas especialmente através da redução do oxigênio molecular em água, durante a fosforilação oxidativa mitocondrial (LOVELL et al., 1995). Apresentam-se geralmente como moléculas que possuem elétrons não pareados (TAMAGNO et al., 2012), incluindo nesse grupo os radicais hidroxila, peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e ânion superóxido (LOVELL et al., 1995).

As células possuem um sistema para se protegerem contra a sobrecarga de EROs, através de antioxidantes enzimáticos como superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) e catalase (CAT). Além desses, há ainda os antioxidantes não enzimáticos como α-tocoferol, retinol e ácido ascórbico, que mantêm o equilíbrio entre a produção fisiológica de EROs e sua detoxificação (BEHL; MOOSMANN, 2002; SIES, 1986).

Quando ocorre um desequilíbrio entre a produção dessas moléculas e a capacidade de eliminação pelos antioxidantes, que pode ser desencadeado por inúmeros estressores celulares, as principais moléculas biológicas sofrem prejuízo (LOVELL et al., 1995). O dano ao núcleo celular pode levar à oxidação e dimerização de nucleotídeos e a mutações durante o processo de replicação celular. O dano às membranas celulares leva à disfunção e à lise celular; e o dano às proteínas pode gerar modificações na sua estrutura terciária, prejuízo na função das enzimas e destruição de proteínas estruturais (BEHL; MOOSMANN, 2002; HARMAN, 1992).

O dano oxidativo ao cérebro é um dos principais eventos patológicos na DA (SMITH et al., 2000), sendo particularmente perigoso, pois o cérebro é um tecido pós-mitótico, com neurônios exibindo baixa capacidade proliferativa e de auto-renovação (TAMAGNO et al., 2012). Além disso, comparado a outros órgãos, o cérebro é mais suscetível a geração de EO, pois apresenta grande quantidade de ácidos graxos insaturados peroxidáveis, consumo elevado de oxigênio por unidade de peso e alto teor de ferro (SCAPAGNINI et al., 2011).

O aumento da carga oxidativa já foi observado no tecido cerebral de pacientes com DA em um intervalo pós-morte muito curto, de aproximadamente 4,5 horas, em regiões ricas em depósitos de peptídeo A β , indicando a sua possível ação indutora sobre o EO (HENSLEY et al., 2002). Essa relação também foi observada *in vitro* através da elevação dos níveis de H₂O₂ intracelular e pela diminuição da atividade de enzimas antioxidantes quando células foram expostas ao peptídeo A β (ZHOU et al., 2014).

5.2.1. Indução do estresse oxidativo pelo peptídeo A β

O peptídeo A β induz a geração de EO (ABRAMOV; CANEVARI; DUCHEN, 2004; YATIN et al., 1999), causando disfunção mitocondrial (ABRAMOV; CANEVARI; DUCHEN, 2004), peroxidação lipídica (BRADLEY; MARKESBERY; LOVELL, 2010; WILLIAMS et al., 2006), oxidação de proteínas (YATIN et al., 1999) e dano ao DNA (ANDERSON; SU; COTMAN, 1996).

Um dos mecanismos pelo qual o peptídeo A β aumenta o EO é através do receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE), uma proteína de superfície celular e membro da superfamília de imunoglobulinas. Esse receptor multiligante é capaz de reconhecer os produtos finais de glicação avançada (AGEs) e o peptídeo A β , dentre outros. Os AGEs são produtos formados através de reações de glicação não enzimática à proteínas e

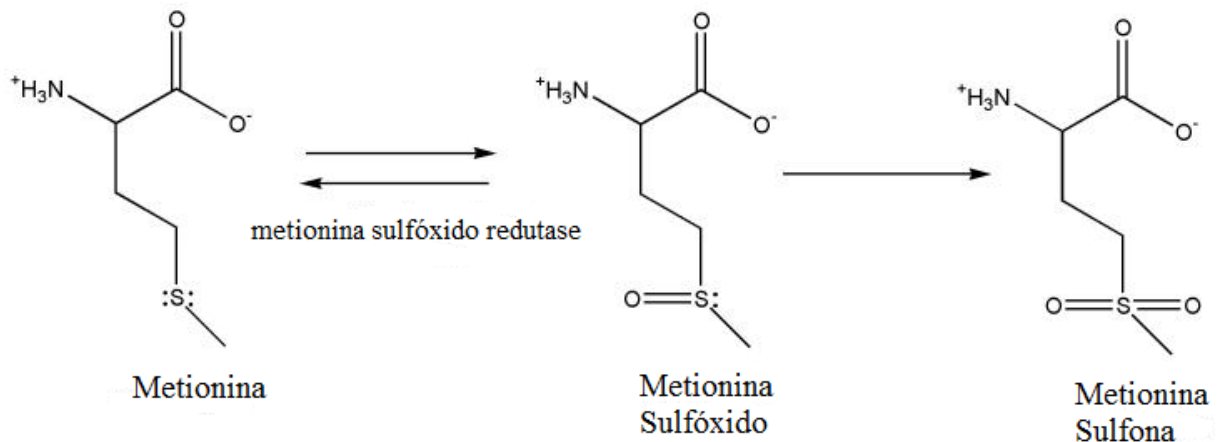
lipídeos, especialmente em condições hiperglicemia crônica tal como ocorre no diabetes, dislipidemia e envelhecimento normal (KOCH et al., 2010; PUGAZHENTHI; QIN; REDDY, 2017; TOBÓN-VELASCO; CUEVAS; TORRES-RAMOS, 2014).

Na doença de Alzheimer, a ativação excessiva do RAGE ocasionada pela ligação do peptídeo A β (oligômeros ou fibrilas), induz formação de EO possivelmente através da ativação de NADPH-oxidase, enzima que catalisa a transferência de elétron do NAPH para o O₂, formando o ânion superóxido (CUEVAS et al., 2011). Esse processo induz a ativação de várias vias de sinalização, incluindo a do fator nuclear kappa-B (NF-kB), promovendo a transcrição de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β) e enzimas com ação inflamatória, como a óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e as ciclooxigenases (COX). Além disso, maiores quantidades de RAGE serão produzidas, o que potencializa o efeito tóxico e produz danos que desencadeiam a morte celular (HONG et al., 2016; TOBÓN-VELASCO; CUEVAS; TORRES-RAMOS, 2014).

Estudos também sugerem que o resíduo de metionina presente na posição 35 da estrutura do peptídeo desempenha um papel importante na geração de EROs. Isso foi demonstrado através da substituição desse resíduo por norleucina, um aminoácido que exibe mesmo comprimento de cadeia lateral e hidrofobicidade que a metionina, mas não possui enxofre em sua composição. A incubação do peptídeo A β com essa alteração não levou ao aumento da oxidação de proteínas ou diminuição da sobrevivência neuronal em cultura hipocampal, sugerindo que a estrutura do peptídeo é um fator desencadeante do dano oxidativo (YATIN et al., 1999). Acredita-se que a oxidação irreversível desse aminoácido em metionina sulfona esteja associada com peroxidação lipídica, oxidação de proteínas, formação de radicais livres e morte celular em neurônios (BUTTERFIELD; BUSH, 2004).

A maioria das células, se não todas, contém metionina sulfóxido redutase, enzima que catalisa a redução da metionina sulfóxido em metionina, evitando que haja a formação de metionina sulfona (MOSKOVITZ et al., 1999) (Figura 4), fornecendo assim, efeito protetor contra a formação de radicais livres e dano celular (STADTMAN, 2004). Estudos já mostraram que essa enzima se encontra diminuída no cérebro de pacientes com DA, sugerindo que eles apresentam maior propensão à formação de metionina sulfona e, portanto, maior geração de radicais livres (GABBITA et al., 1999).

Figura 4 – Reações de formação metionina sulfóxido e metionina sulfona



A oxidação da metionina leva a formação de metionina sulfóxido e sua oxidação irreversível à metionina sulfona. A metionina sulfona está relacionada com dano oxidativo celular. A enzima metionina sulfóxido redutase catalisa a reação de redução da metionina sulfóxido em metionina, agindo como um agente neuroprotetor. Fonte: Modificado de (BUTTERFIELD et al., 2007).

5.3 Influência da alimentação na Doença de Alzheimer

Como visto anteriormente, o EO tem sido implicado com uma das principais alterações patológicas da DA, favorecendo sua progressão (SCAPAGNINI et al., 2011). Por este motivo a ativação de vias antioxidantes é particularmente importante para tecidos com propensão à geração de EO e com defesas relativamente limitadas, como o cérebro. Têm se visto que vários componentes dos alimentos e compostos derivados de plantas que são utilizados na alimentação apresentam efeitos benéficos sobre a progressão da DA, tais como o α -tocoferol (MORRIS et al., 2005; PEREIRA; SANTOS; OLIVEIRA, 1999), o retinol (PERRIG; PERRIG; STÄHELIN, 1997), o sulforafano (YAMAMOTO et al., 2018), a quercetina (ANSARI et al., 2009), as catequinas (ARAB et al., 2016), os ginsenosídeos (CHEN; ECKMAN; ECKMAN, 2006), o resveratrol (SHARMA; GUPTA, 2002) e a curcumina (STRIDH et al., 2010). Dentre os efeitos observados estão uma ampla capacidade neuroprotetora, atuando na redução do EO.

A curcumina é um polifenol extraído do rizoma da planta *Curcuma longa*, amplamente estudada devido às suas propriedades antioxidantes intrínsecas e habilidade de ativar diferentes vias moleculares de defesa, inibindo a toxicidade do peptídeo A β (BEGUM et al., 2008).

5.4 *Curcuma longa*

A *Curcuma longa* é uma erva perene de caule curto, que mede até um metro de altura (ARAÚJO; LEON, 2001), amplamente cultivada em regiões tropicais da Índia, China e do sudeste Asiático. Também conhecida como açafrão-da-terra, açafrão-da-índia, açafrão turmérico ou gengibre amarelo, é uma especiaria de cor dourada, membro da família do gengibre (*Zingiberaceae*) e a forma em pó proveniente do seu rizoma é material base para a produção do curry (OLOJEDE et al., 2009).

A Índia é o maior produtor de cúrcuma suprindo mais de 90% da demanda mundial (OLOJEDE et al., 2009), lugar onde é utilizada há séculos como tempero, agente flavorizante, conservante de alimentos e corante alimentar usado em baixas concentrações na mostarda, doces, salgadinhos, laticínios e conservas de peixe (SCAPAGNINI et al., 2006).

Estudos sugerem que a Índia apresenta menor prevalência de DA em comparação com outros países e já buscam evidenciar a associação entre o consumo de cúrcuma e melhor desempenho cognitivo. Uma pesquisa nacional realizada em Singapura com idosos (83% chineses, 10% malaios e 7% indianos), encontrou associação entre o consumo de curry e melhor função cognitiva. Os indivíduos realizaram o mini exame do estado mental (MMSE) um instrumento amplamente utilizado que fornece uma medida global de domínios da função cognitiva, incluindo: memória, atenção, linguagem, praxia e capacidade visuoespacial. Comparados com indivíduos que nunca ou raramente consumiram curry, aqueles com consumo maior de curry apresentaram maiores escores médios brutos do MMSE. A magnitude do efeito do consumo nos escores do MMSE pareceu ser mais pronunciada em indianos, em relação aos efeitos observados em chineses e malaios. Observou-se que mesmo com baixos e moderados níveis de consumo de curry relatados pelos entrevistados, um melhor desempenho cognitivo foi observado (NG et al., 2006). Sugere-se que esses resultados são devido à ação dos compostos presentes na cúrcuma, principalmente pelos curcuminóides na qual a curcumina é reconhecida como sendo responsável pela maioria dos efeitos observados (CHANDRA et al., 1998). Entretanto, não podemos descartar possíveis efeitos protetores de outros compostos presentes no curry, como a pimenta preta, gengibre e mostarda.

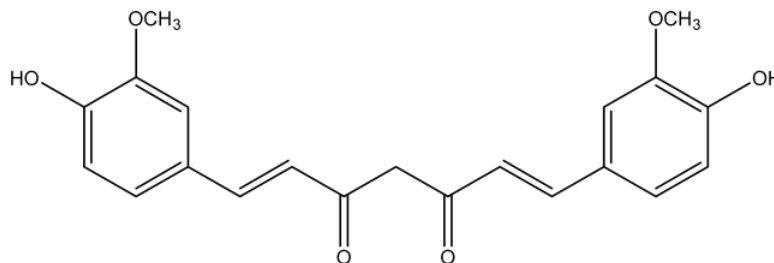
5.4.1. Curcuminóides

Aproximadamente 235 compostos foram isolados ou detectados a partir de folhas, flores, raízes e rizomas da *Curcuma longa*. Dentre eles, os curcuminóides chamam mais

atenção no que diz respeito aos efeitos medicinais da *Curcuma longa*. Esses compostos estão presentes no seu rizoma e dentro desse complexo se encontra diferuloilmetano em uma proporção de 75-90%, demetoxicurcumina 15-20%, bisdemetoxicurcumina 3-5% (AGGARWAL et al., 2007; AHMED; GILANI, 2014).

O diferuloilmetano ($C_{21}H_{20}O_6$), conhecido como curcumina, é um polifenol que contém dois anéis fenólicos ligados simetricamente por uma porção β -dicetona (Figura 5). Esse polifenol foi isolado pela primeira vez em 1815 e a sua estrutura foi determinada apenas em 1910 (AGGARWAL et al., 2007; GERA et al., 2017).

Figura 5 – Estrutura química do diferuloilmetano (curcumina)



A curcumina é um polifenol que apresenta na sua estrutura dois anéis fenólicos ligados simetricamente por uma porção β -dicetona. Fonte: Modificado de (ONO et al., 2004).

Devido à dificuldade na separação dos curcuminóides, a curcumina vendida comercialmente é geralmente uma mistura, sendo diferuloilmetano a forma predominante (PFEIFFER et al., 2003). Alguns estudos demonstram que a ingestão de curcuminóides é bem tolerada pelos indivíduos. Com ingestão oral de dose única de extrato em pó contendo uma concentração de 95% de curcuminóides, reconheceu-se toxicidade mínima na ingestão de até 12.000mg ao dia (LAO et al., 2006).

Além da ação antioxidante, a curcumina apresenta ação anti-inflamatória, antitumoral, antimicrobiana, exercendo efeitos em diferentes doenças. Na medicina chinesa e indiana ayurvédica é utilizada há anos para o tratamento de cólicas, dores no peito, problemas de estômago e fígado, na cura de feridas e cicatrização (YU et al., 2012).

Dentre os efeitos benéficos da curcumina em patologias de origem sistêmica, podemos destacar seu feito quimiopreventivo, aumentando a eficácia da quimioterapia (JAMES et al., 2015). Sua ingestão oral foi capaz de impedir o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2

em indivíduos pré-diabéticos e melhorar a função das células β -pancreáticas (CHUENG SAMARN et al., 2012). Em pacientes com doença inflamatória intestinal houve remissão clínica e endoscópica após tratamento oral com curcumina (LANG et al., 2015). Esse polifenol tem apresentado efeitos benéficos em muitas outras doenças, tais como osteoartrites (HAROYAN et al., 2018; ZHANG et al., 2016), doenças cardiovasculares (YU et al., 2012), desordens metabólicas e inflamação (PANAHI et al., 2016).

Entretanto, os efeitos da curcumina não têm sido relatados apenas em doenças de ordem sistêmica. Em distúrbios psiquiátricos, a curcumina tem sido amplamente estudada devido aos seus efeitos antidepressivos e ansiolíticos (LOPRESTI et al., 2014). Em modelo animal observou-se que, após seis semanas de tratamento com curcumina, ela gerou atividade antidepressiva semelhante aos medicamentos fluoxetina e imipramina, comumente utilizados no tratamento da depressão (SANMUKHANI; ANOVADIYA; TRIPATHI, 2011). O uso de curcumina pelo mesmo período de tempo potencializou as ações antidepressivas do medicamento escitalopram em indivíduos com desordem depressiva maior e não teve efeitos adversos significativos (YU et al., 2015). Além disso, nas doenças neurodegenerativas, como na DA, ela exerce suas propriedades bioativas que influenciam na sintomatologia e progressão da doença (BEGUM et al., 2008; STRIDH et al., 2010).

5.5 Efeitos antioxidantes da curcumina na DA

A curcumina apresenta capacidade antioxidante que observou-se ser superior à encontrada no tocoferol (ZHAO et al., 1989). Atua como um antioxidante bifuncional, pois age diretamente e indiretamente na neutralização de EROs. Apresenta característica lipofílica que confere capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e exercer seus efeitos no sistema nervoso central (SNC) (YANG et al., 2004, ALLOZA, 2007). A curcumina age diretamente sobre as EROs, uma vez que sua estrutura contém dois anéis fenólicos e ligações β -dicetona, que atuam como doadores de átomos de hidrogênio e de elétrons, conferindo uma potente capacidade de redução de radicais livres no ambiente intracelular (BARZEGAR; MOOSAVI-MOVAHEDI, 2011).

O efeito indireto da curcumina pode ser atribuído a diminuição do peptídeo A β , de sua agregação na forma de placas amiloides e oligômeros; e ao estímulo de agentes antioxidantes. Estudos demonstram que esse composto exerce efeitos através da ação do tripeptídeo glutationa (GSH) que é um importante antioxidante do SNC e regulador do estado redox

celular (LAVOIE et al., 2009), bem como da enzima heme-oxigenase 1 (HO-1) que confere citoproteção diante de estressores, incluindo o EO (KANNINEN et al., 2009).

5.5.1. Efeitos da Curcumina na agregação do peptídeo A β

A curcumina apresenta efeitos anti-amiloidogênicos capazes de modular os depósitos de peptídeo A β , diminuindo sua toxicidade (GARCIA-ALLOZA et al., 2007; ZHANG et al., 2010). O tratamento com curcumina promoveu a diminuição dos níveis de peptídeo A β e sua agregação na forma de fibrilas e oligômeros. Em estudo *in vivo* observou-se que a ingestão oral de curcumina reduziu 80% o número total de placas amiloides em ratos com DA, induzida a partir de injeção hipocampal de TGF β , agente que reduz a depuração do peptídeo A β (FRAUTSCHY et al., 2001). A curcumina também reduziu significativamente a produção de peptídeo A β 40 e A β 42 *in vitro* (LIU et al., 2010; SHYTLE et al., 2009).

Um dos mecanismos pelo qual esse polifenol pode estar diminuindo a produção do peptídeo é através de sua ação sobre a APP, uma vez que houve redução do seu conteúdo total em estudo com células renais embrionárias humanas. Essa redução à nível de proteína, neste estudo não afetou o RNAm total da APP, sugerindo que a curcumina pode regular a quantidade da proteína à nível pós-transcricional (LIU et al., 2010). Por outro lado, células de neuroblastomas de camundongos tratadas com diferentes concentrações de curcumina por 24 horas, foram submetidas à análise da expressão da APP, que apresentou níveis significativamente diminuídos, sugerindo que a curcumina pode afetar a transcrição gênica dessa proteína (VILLAFLORES et al., 2012).

Em células de neuroglioma humano que superexpressam estavelmente APP751, a curcumina levou à diminuição acentuada da meia-vida da APP madura (2,03 horas para 1,14 horas), presente no complexo de Golgi e aumentou a meia-vida da APP nascente/imatura (1,94 horas para 2,36 horas), presente no retículo endoplasmático. Além disso, foi capaz de diminuir a meia-vida da APP total (1,94 horas para 1,87 horas). Esses dados sugerem que a curcumina pode afetar o metabolismo da APP na via secretória ao nível do retículo endoplasmático, atrasando a saída da APP imatura dessa organela e aumentando sua estabilidade (ZHANG et al., 2010).

Outro mecanismo possível que promove efeito anti-amiloidogênico é a ação inibitória de potência moderada da curcumina sobre a enzima regulatória BACE-1, promovendo a atenuação da via de síntese do peptídeo A β (CONCETTA et al., 2015). Após incubação com

5 mM de A β 42 durante 48 horas, células neuronais aumentaram significativamente os níveis de expressão de BACE-1 em aproximadamente 90,6%. Entretanto, a curcumina foi capaz de suprimir essa regulação positiva da BACE-1, diminuindo a formação de peptídeo (SHIMMYO et al., 2008).

Estudos também mostram que a curcumina atravessa a barreira hematoencefálica e liga-se as placas de peptídeo A β , após administração intravenosa, inibindo a sua agregação de forma mais eficiente do que os anti-inflamatórios não esteróides naproxeno e ibuprofeno (YANG et al., 2004). A inibição da agregação de fibrilas de peptídeo A β *in vitro* (LIU et al., 2010; YANG et al., 2004) foi observada após incubação com 50 μ M de curcumina durante 1 hora. Após 4 horas o número de fibrilas continuou diminuindo acentuadamente e pequenos agregados amorfos foram observados (ONO et al., 2004). Uma possível explicação é que a curcumina poderia ligar-se às extremidades do peptídeo A β , aumentando a taxa de despolimerização, desestabilizando a conformação de A β que acaba de ser incorporada nas extremidades da fibrila (ONO et al., 2004). A curcumina também inibiu a agregação de oligômeros solúveis de peptídeo A β (HONG et al., 2009) em eventos iniciais e quando adicionada em um estágio intermediário de agregação (YANG et al., 2004).

Em camundongos transgênicos APP^{swe}/PS1^{dE9}, usados como modelo da DA, observou-se que após o tratamento intravenoso com curcumina, os animais apresentaram notavelmente menos e menores placas amiloides. O tamanho da placa, após 7 dias de tratamento, foi 30% menor e 21 placas desapareceram nesse período (GARCIA-ALLOZA et al., 2007).

Os dados citados acima sugerem que a curcumina impede a formação de novos depósitos, uma vez que o conteúdo total de peptídeo A β sofre redução (WANG et al., 2009) e diminui o tamanho dos depósitos amiloides existentes (GARCIA-ALLOZA et al., 2007; LIM et al., 2001).

5.5.2. Efeitos da curcumina sobre o tripeptídeo glutathiona

Pacientes com DA apresentam níveis significativamente diminuídos de GSH no SNC, principalmente nas regiões do córtex frontal e hipocampo que são amplamente afetadas pela doença. Além disso, achados sugerem que as concentrações de GSH cerebral podem refletir o início e a progressão da doença (MANDAL et al., 2015). Dessa forma, agentes que aumentem o conteúdo dessa molécula no SNC podem ser úteis no seu tratamento.

Tanto neurônios quanto astrócitos podem sintetizar GSH, contudo seus níveis são muito mais elevados em astrócitos, sendo os neurônios altamente dependentes deles para a sua síntese de GSH, devido aos substratos necessários para esse processo (RAPS et al., 1989; SHANKER et al., 2001).

A produção de GSH ocorre a partir da ligação dos aminoácidos glutamato, glicina e cisteína, através de duas reações consecutivas dependentes de ATP. A enzima γ -glutamilcisteína ligase (GCL) também chamada de γ -glutamilcisteína sintetase, utiliza glutamato e cisteína como substratos para gerar o dipeptídeo GluCys (DRINGEN; HIRRLINGER, 2003). Essa enzima heterodímera apresenta uma subunidade catalítica (GCLc) grande e uma subunidade modulatória (GCLm) pequena. O sítio ativo reside na subunidade catalítica, enquanto que a GCLm modula a atividade da enzima, afetando a afinidade da GCLc para os substratos e inibidores. Essa subunidade pode aumentar a afinidade da enzima por glutamato e diminuir a inibição por feedback negativo de GSH. Após sua formação pela GCL, enzima regulatória da síntese de GSH, o dipeptídeo GluCys, combina-se com glicina em uma reação catalisada por glutathione sintetase, formando GSH (GEGG et al., 2003).

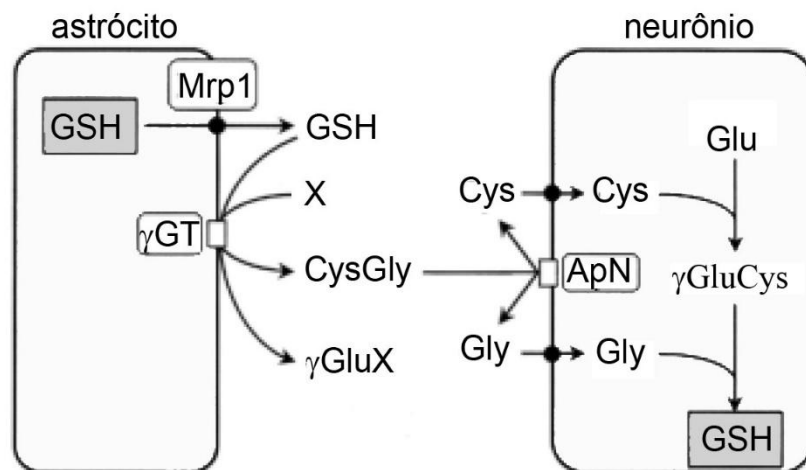
Os astrócitos liberam GSH no espaço extracelular, através de transportadores MRP1 membros da família de proteínas de resistência a múltiplas drogas, chamadas de MRPs. No espaço extracelular ele é clivado pela ectoenzima astrocítica γ -glutamyltranspeptidase (γ GT), formando CysGly. Na sequência, esse dipeptídeo sofre outra clivagem, reação catalisada pela enzima extracelular aminopeptidase N-neuronal (ApN), resultando na liberação dos aminoácidos glicina e cisteína, que serão utilizados como precursores para a síntese neuronal de GSH. A cisteína fornecida pelos astrócitos é a principal fonte de cisteína para os neurônios, sendo o aminoácido limitante da velocidade de síntese de GSH nessa célula (DRINGEN; HIRRLINGER, 2003) (Figura 6).

A incorporação de cisteína em neurônios e astrócitos ocorrem por meio de dois mecanismos. Os neurônios usam principalmente transportadores de aminoácidos excitatórios, um sistema dependente de sódio, para captar cisteína, sendo por meio desses transportadores que cerca de 90% da captação de cisteína neuronal ocorre. O melhor precursor exógeno de cisteína para os astrócitos é derivado da cistina, forma oxidada da cisteína que é rapidamente reduzida dentro das células. Este aminoácido é transportado de forma independente de sódio através de transportadores de cistina/glutamato, presentes na membrana celular astrogliar

(SHANKER et al., 2001). Além da captação de cistina, os astrócitos, podem utilizar a via de transulfuração, onde fontes endógenas de enxofre tais como a homocisteína podem ser convertidas em cisteína por meio de reações enzimáticas (VITVITSKY et al., 2006).

A GSH, durante o processo de detoxificação, atua como um doador de elétrons reagindo diretamente com as EROs (radical ânion superóxido, óxido nítrico e radical hidroxila) em reações não enzimáticas ou age na redução de peróxidos, através da enzima GPx que conduz à formação de glutathiona dissulfeto (GSSG) como produto da reação. No ambiente intracelular, a GSH é regenerada a partir de GSSG, reação catalisada pela enzima glutathiona redutase (GR) que transfere elétrons do NAPH para a GSSG (POCERNICH; BUTTERFIELD, 2012).

Figura 6 – Metabolismo da glutathiona no SNC



Os astrócitos liberam GSH no espaço extracelular, através de transportadores MRP1. A GSH é clivada pela enzima γ -glutamiltanspeptidase (γ GT), formando CysGly. O dipeptídeo sofre clivagem, pela enzima aminopeptidase N-neuronal (ApN), resultando na liberação dos aminoácidos glicina e cisteína, que serão captados pelos neurônios e unidos com glutamato, formando GSH neuronal. Fonte: Modificado de (DRINGEN; HIRRLINGER, 2003).

Estudos têm demonstrado que a reciclagem rápida de GSH intracelular aumenta com a exposição à curcumina *in vivo* e *in vitro*. A curcumina (30 μ M) apresentou capacidade de aumentar o conteúdo de GSH em astrócitos cultivados, após exposição por 24 horas, assim como aumentar a taxa de efluxo de GSH, elevando o conteúdo celular aproximadamente 6 vezes em comparação com as células controle (STRIDH et al., 2010). Já nos modelos *in vivo*, injeções intraperitoneais de curcumina em ratos (três doses de 50 mg/kg por dia) resultou em

2 vezes mais GSH cerebral, que permaneceu constante em concentrações mais elevadas de curcumina (JAGATHA et al., 2008).

Acredita-se que o aumento do conteúdo celular de GSH esteja relacionado ao aumento da transcrição de genes que expressam GCL, enzima regulatória da via de síntese de GSH (LAVOIE et al., 2009). Cada subunidade da GCL é codificada por um gene (Gclc e Gclm). A curcumina foi capaz de aumentar o conteúdo de RNAm desses genes, o que resultou em aumento da concentração da enzima GCL de 0,25 μ M para 0,33 μ M e elevou de forma correspondente a concentração de GSH de 2,5 mM para 3,8 mM, em linhagem celular de neurônios dopaminérgicos (JAGATHA et al., 2008).

Estudos em células epiteliais brônquicas, utilizando co-incubação de curcumina com actinomomicina D, um inibidor da transcrição gênica, mostrou que ela foi capaz de bloquear completamente o aumento de RNAm de Gclc e Gclm induzido pela curcumina (DICKINSON et al., 2003). Isso indica fortemente que esse aumento do conteúdo de RNAm, deve-se predominantemente ao aumento da transcrição desses genes e não a uma redução da sua degradação (DICKINSON et al., 2003; JAGATHA et al., 2008).

Observou-se que o aumento do RNAm dos genes Gclc e Gclm é mediado pelo fator nuclear relacionado ao fator eritróide 2 (Nrf2), um fator de transcrição regulador da resposta antioxidante e do metabolismo de xenobióticos, que age sobre uma ampla gama de genes. A superexpressão de Nrf2 em culturas mistas de neurônios e astrócitos gerou um aumento de 4 a 5 vezes nos níveis intracelulares de GSH, em comparação com o controle (SHIH et al., 2003).

5.5.2.1. Fator nuclear relacionado ao fator eritróide 2

O Nrf2 é membro da família NF-E2 de fatores de transcrição de zíper de leucina nucleares. Fatores de transcrição são proteínas que se ligam ao DNA ou a um promotor específico, com capacidade de regular a expressão de vários genes, normalmente são reguladores positivos da transcrição, embora ocasionalmente atuem como reguladores negativos (AGGARWAL et al., 2007).

O Nrf2 localiza-se no citoplasma celular associado a duas proteínas Keap1, quando na ausência de estímulo oxidante. O Keap1 é uma proteína de ligação ao citoesqueleto de actina e constituiu-se como um sensor celular central para o EO, normalmente está associada ao complexo protéico cullin 3, que promove a ubiquitinação e posterior degradação

proteossômica do Nrf2 (TRUJILLO et al., 2013). Quando Keap1 liga-se ao Nrf2 age suprimindo a sua atividade e por esse motivo também é conhecido como seu inibidor natural (ITOH et al., 1999).

A proteína Keap 1 é composta por 624 aminoácidos (DINKOVA-KOSTOVA et al., 2002). A exposição a EROs promove mudanças conformacionais na Keap1 que parecem envolver a oxidação nos grupos sulfidrilas dos resíduos de cisteína reativas presentes em um domínio específico da proteína, levando à liberação do fator transcricional, aumento do seu conteúdo nuclear e inibição da degradação proteossômica (DINKOVA-KOSTOVA et al., 2002; ITOH et al., 1999; TONG et al., 2006).

Em neurônios hipocâmpais de pacientes com DA, o Nrf2 encontra-se com conteúdo nuclear reduzido, mesmo com abundantes estímulos oxidativos. Esse achado é diferente ao esperado em neurônios que respondem ao EO, onde se observa um aumento do conteúdo nuclear de Nrf2. A localização alterada desse fator de transcrição é observada em neurônios próximos de placas de peptídeo A β e emaranhados neurofibrilares. Há também menor conteúdo nuclear de Nrf2 no córtex cerebral desses indivíduos, tanto em neurônios quanto em astrócitos (RAMSEY et al., 2007).

Observou-se também que em camundongos transgênicos com mutação no gene APP695, com idade superior a 3 meses que apresentavam acúmulo do peptídeo A β , houve declínio nos níveis de RNAm de Gclm e Gclc no córtex frontal, indicando uma redução ou perda de função de Nrf2. Isso é confirmado através da análise dos níveis cerebrais de Nrf2 de camundongos com 16 meses de idade. Os animais apresentaram redução no conteúdo de Nrf2 em 57% nos corpos celulares dos neurônios da área CA3 do hipocampo, fortemente relacionada com aprendizado e memória. Esses dados sugerem que na DA há uma disfunção da via Nrf2, influenciando a transcrição de genes de proteínas que regulam a atividade antioxidante, função sináptica e demais processos; promovendo prejuízo e disfunção neuronal (KANNINEN et al., 2008).

Experimentos em linhagens celulares mostram que a curcumina é capaz de aumentar a translocação de Nrf2 para o núcleo, provavelmente por uma modificação na Keap1, aumentando a transcrição de genes que expressão a enzima GCL (DICKINSON et al., 2003). O Nrf2 necessita de heterodimerização com outras proteínas de zíper de leucina para se tornar ativo, tais como c-jun e as proteínas Maf. Estes complexos ligam-se ao elemento promotor comum denominado elemento de resposta antioxidante (ARE) ou ao elemento de resposta

eletrofilica (EpRE), localizados na região promotora dos genes alvos e inicia o processo de transcrição (DICKINSON et al., 2003; TONG et al., 2006). O tratamento com curcumina foi capaz de modificar a composição dos complexos proteicos que se ligam aos promotores, influenciando positivamente na transcrição de genes (DICKINSON et al., 2003; JAGATHA et al., 2008).

5.5.3. Efeitos da curcumina sobre a enzima heme-oxigenase-1

Humanos apresentam duas isoenzimas heme-oxigenases: heme-oxigenase-1 (HO-1) e heme-oxigenase-2 (HO-2), codificadas pelos genes *HMOX1* e *HMOX2*, respectivamente (GOZZELINO; JENEY; SOARES, 2010). A HO-1 é também conhecida como proteína de choque térmico-32 (Hsp-32), família de proteínas que conferem citoproteção diante de estressores, tais como: EROs, choque térmico, isquemia, íons metálicos, lipopolissacarídeo bacteriano e, em alguns casos, hormônios esteroides (CUADRADO; ROJO, 2008; GOZZELINO; JENEY; SOARES, 2010; SCHIPPER; CISSÉ; STOPA, 1995).

A HO-1 catalisa a conversão do grupo heme, derivado de hemoproteínas, como a hemoglobina, em biliverdina, ferro livre e monóxido de carbono, no cérebro e em outros tecidos (SCHIPPER; CISSÉ; STOPA, 1995). O monóxido de carbono atua como um transmissor, modulando a transdução de sinal celular. A biliverdina é rapidamente convertida em bilirrubina pela enzima biliverdina redutase, apresentando efeitos antioxidantes (STOCKER et al., 1987). Já o ferro, presente no centro do grupo heme, pode atuar como um reator de Fenton e levar a produção de radicais hidroxila altamente tóxicos derivados do H_2O_2 (SCHIPPER; CISSÉ; STOPA, 1995). Entretanto, sua liberação induz a expressão de ferritina, proteína multimérica quelante de ferro, limitando a geração de radicais livres.

A ativação da HO-1, gerando monóxido de carbono, bilirrubina e aumentando o transporte de ferro nas células, representa um sistema protetor potencialmente ativo contra a lesão oxidativa cerebral (YAMAMOTO et al., 2018). Essa proteína tem uma importância fisiológica significativa nas respostas ao estresse celular. A desregulação do seu sistema tem sido associada a patogênese de doenças neurodegenerativas como DA (SCAPAGNINI et al., 2006), na qual já se observou que a APP interage com a enzima, inibindo sua atividade em 25% (TAKAHASHI et al., 2000).

Culturas de neurônios granulares cerebelares obtidos a partir de camundongos transgênicos HO-1 (Tg) que superexpressaram HO-1, tratados com glutamato para indução de

EO, tiveram resistência ao efeito citotóxico do glutamato e aumento da viabilidade celular. Esses efeitos positivos foram revertidos através da inibição HO-1. Sugere-se, portanto, que um aumento do nível de HO-1 na célula, antes da exposição ao estresse, é crucial para a proteção oferecida contra o dano oxidativo (CHEN; GUNTER; MAINES, 2001).

Após uma injeção intra-hipocampal de Nrf2, células neuronais tiveram a expressão de HO-1 aumentada e uma redução nos déficits de aprendizagem espacial e memória nesses animais foi observada (KANNINEN et al., 2009). Isso indica que o aumento da HO-1 é mediado pela maior translocação nuclear do fator Nrf2, resultando em aumento gradual e significativo do RNAm de HO-1 e, conseqüentemente, da proteína (BALOGUN et al., 2003; SCAPAGNINI et al., 2006; YIN; ZHANG; LI, 2012).

A exposição de astrócitos e neurônios por 6 horas a diferentes concentrações de curcumina (5, 15, 25 e 50 μM) resultou em um aumento gradual e significativo no RNAm de HO-1, que foi acompanhada por um aumento da atividade da enzima, que persistiu até 24 horas após o tratamento (SCAPAGNINI et al., 2002, 2006). Já foi observada eficiência máxima quando a exposição ao polifenol foi de 25 μM ou 15 μM para astrócitos e neurônios, respectivamente. Neste mesmo estudo, observou-se que a concentração do fator de transcrição Nrf2 no núcleo de astrócitos aumentou após 1 hora de exposição, a 25 μM curcumina, permanecendo por até 12 horas (SCAPAGNINI et al., 2006). Porém, outros estudos observaram que o Nrf2 foi localizado no núcleo após a incubação com menor concentração de curcumina (15 μM) por até 24 h (GONZÁLEZ-REYES et al., 2013).

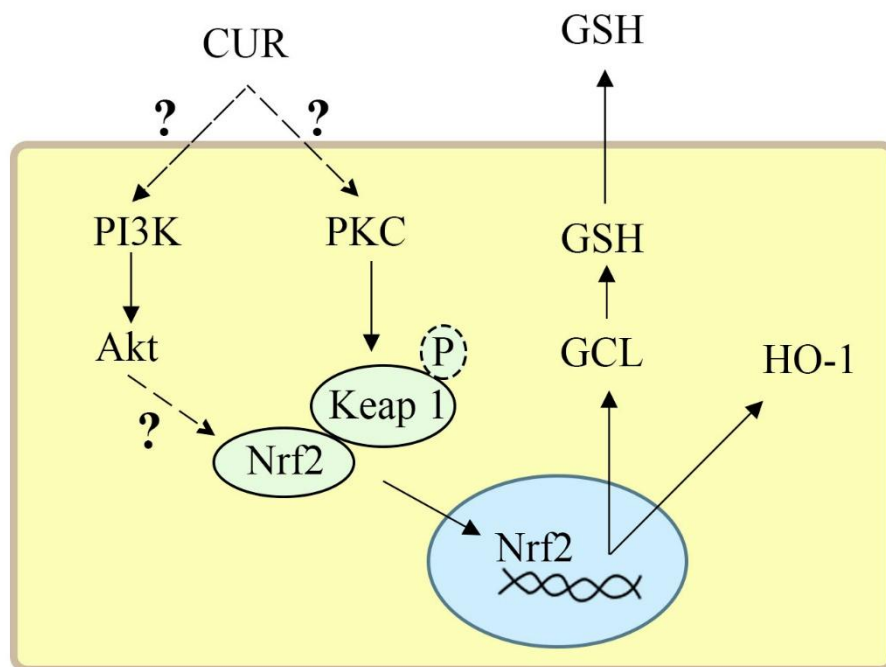
Observou-se que a ativação da HO-1 pela curcumina em linhagem neuronal de neuroblastoma transfectada com plasmídeo APP^{swe}, utilizada como um modelo de DA *in vitro*, foi bloqueada quando um inibidor seletivo de fosfatidilinositol-3-cinase (PI3K) foi utilizado, sugerindo que a via PI3K/Akt desempenha um papel importante na citoproteção mediada pela curcumina (YIN; ZHANG; LI, 2012). O mecanismo de ação da curcumina também foi mostrado em outros tipos celulares e é especulado que esses mecanismos possam estar presentes em células cerebrais.

Em células epiteliais renais foi mostrado que a curcumina pode reverter a inibição mediada por Keap1 ao Nrf2. Assim, parece que ela promove o aumento da transcrição de genes que expressam HO-1 alterando a interação Nrf2 – Keap1 por meio da ação sobre as cisteínas reativas do Keap1 (BALOGUN et al., 2003).

Outro mecanismo pelo qual a curcumina pode aumentar a expressão da HO-1 foi observado em hepatócitos. Nessas células houve aumento da ativação do Nrf2, por meio da ação da proteína cinase C (PKC) e proteína cinase p38 (p38). Quando a atividade dessas enzimas foi inibida, houve uma redução significativa da indução de HO-1 (de 280% a 184%), indicando participam da via de ativação de Nrf2. A PKC pode agir na fosforilação do inibidor Keap1, promovendo a translocação nuclear do fator de transcrição (MCNALLY et al., 2007). Apesar de estudos com outras células reforçarem a participação do p38 na via de ativação da HO-1, através da curcumina, o mecanismo pelo qual ele age ainda não é claro (BALOGUN et al., 2003).

Um resumo das vias intracelulares ativadas pela curcumina está mostrado na figura 7.

Figura 7 – Mecanismos antioxidantes da curcumina



A curcumina pode aumentar a transcrição de enzimas antioxidantes por meio da ativação de distintas vias de sinalização. CUR – curcumina; PKC - proteína cinase C; GCL - γ -glutamylcisteina ligase; GSH – glutathione; Nrf2 - Fator Nuclear relacionado ao Fator Eritróide 2; PI3K - fosfatidilinositol-3-cinase. Fonte: elaborado pelo autor.

5.6 Limitações do uso da curcumina

A curcumina é um polifenol hidrofóbico que apresenta baixa estabilidade físico-química, absorção, solubilidade, além de metabolização rápida, fatores que reduzem a sua biodisponibilidade. Quando administrada oralmente, a curcumina sofre biotransformação

intestinal e hepática, por meio de reações de sulfatação e glicuronidação catalisadas por enzimas específicas, como as sulfatases e as glicuronidasas, respectivamente. A glicuronidação torna o metabolito solúvel em água e promove excreção rápida através da urina (IRESON et al., 2002; VAREED et al., 2008).

Observou-se que, após administração oral de 400mg de curcumina em ratos, cerca de 40% foi excretado nas fezes de forma inalterada e cerca de 60% foi absorvido. A distribuição aos tecidos foi baixa, o fígado e o rim, por exemplo, apresentaram a presença de traços do polifenol, enquanto que no coração nenhum traço foi detectado entre 15 e 25 horas após a administração (RAVINDRANATH; CHANDRASEKHARA, 1981).

Quando a curcumina foi administrado por via intraperitoneal (i.p), ela atingiu maiores concentrações plasmáticas do que por via oral (v.o). Quando administrada por v.o (1,0 g/kg), a curcumina foi detectada no plasma de camundongos após 15 minutos da administração em quantidades pequenas de cerca de 0,13 µg/ml. Quando administrada por via i.p (0,1 g/kg), as concentrações no plasma atingem valores superiores (2,25 µg/ml) àqueles encontrados na administração por v.o (PAN; HUANG; LIN, 1999).

A curcumina apresenta várias propriedades biológicas, que fazem ela amplamente estudada, ainda que apresente baixa biodisponibilidade. Vários estudos têm sido feitos de forma a testar estratégias para superar essa limitação, dentre as quais o desenvolvimento de formulações a partir nanopartículas e o uso de piperina, como forma de estabilizar o composto e melhorar suas atividades biológicas.

5.6.1. Alternativas para aumentar a biodisponibilidade da curcumina

5.6.1.1. Nanoformulações

A nanotecnologia tem sido empregada na criação de nanoformulações para aumentar a biodisponibilidade da curcumina e suas funções biológicas. Estão sendo utilizadas nanopartículas poliméricas, nanopartículas sólidas, nanopartículas lipossômicas/lipídicas, micelas, conjugados de polímeros e nanogéis para fornecer curcumina eficientemente ao organismo (NAKSURIYA et al., 2014).

A utilização dessas nanopartículas em comparação com a curcumina livre tem sido avaliada. Em ratos que receberam injeção intracerebroventricular única de Aβ42 e foram tratados diariamente com 50 mg/kg/dia de curcumina livre ou 2,5 mg/kg/dia de curcumina em nanopartículas de núcleo lipídico, durante 10 dias, observou-se que ambas conseguiram

melhorar a memória de reconhecimento a longo e curto prazo dos animais. Além disso, diminuíram a sinaptotoxicidade desencadeada por A β 42, medida através da redução da sinaptofisina, principal proteína de vesícula sináptica que age como um marcador pré-sináptico específico. Entretanto, a curcumina encapsulada exerceu seus efeitos em uma dose 20 vezes menor, comparação com a curcumina livre. As nanopartículas foram bem toleradas pelos animais que não apresentaram alteração no peso corporal e em enzimas hepáticas, sugerindo ausência de mudanças patológicas ou metabólicas (HOPPE et al., 2013).

Células neuronais foram incubadas com curcumina encapsulada em polímeros biodegradáveis contendo 65% de ácido láctico e 35% de ácido glicólico e com curcumina livre. As células incubadas com curcumina livre não exibiram qualquer fluorescência significativa, que neste estudo indicava sua entrada no interior das células. Enquanto que quando administrada na presença de nanopartículas as células apresentavam uma fluorescência verde clara devido à rápida internalização e acumulação de curcumina no interior das células, melhorando a atividade antioxidante e anti-inflamatória do polifenol (DJIOKENG PAKA et al., 2016).

As micelas poliméricas carregadas com curcumina aumentaram a meia-vida, o tempo de permanência e diminuíram a depuração da curcumina *in vivo*. Além disso, apresentaram baixa toxicidade e alta estabilidade, sugerindo que podem prolongar o tempo de atuação da curcumina *in vivo*, devido ao aumento da sua biodisponibilidade (SONG et al., 2011).

5.6.1.2. Piperina

A pimenta preta (*Piper nigrum L*) tem sido utilizada como especiaria culinária há vários anos. A piperina é um dos principais alcalóides constituintes da pimenta preta. Apresenta capacidade de aumentar a biodisponibilidade oral da curcumina, devido a inibição da glicuronidação intestinal e hepática, em ratos e humanos, diante de doses desprovidas de efeitos colaterais adversos (SHOBA et al., 1998). Essa inibição promove níveis de curcumina livre mais elevados, que poderão exercer seus efeitos biológico nas células.

Em ratos, a administração de curcumina em combinação com piperina foi bem tolerada, uma vez que não foram verificados efeitos desfavoráveis durante 48 horas. A meia-vida de eliminação diminuiu e a biodisponibilidade foi aumentada em 154%. Em humanos, o efeito da piperina na farmacocinética da curcumina tem demonstrado ser muito maior. Também não houveram efeitos adversos ou reações indesejadas, quando a curcumina foi

utilizada em associação com a piperina e, nessa condição, a biodisponibilidade da curcumina aumentou em 2000% em comparação com a administração de curcumina isoladamente (SHOBA et al., 1998).

Com o aumento da biodisponibilidade observa-se melhora nas funções biológicas da curcumina. Estudo mostrou que a co-administração de piperina com curcumina potencializou significativamente o efeito da curcumina isolada. Nesse estudo, observou-se também que o pré-tratamento de uma combinação de dose baixa de curcumina (25 mg/kg) e piperina (2,5 mg/kg) em ratos tratados com uma neurotoxina, diminuiu EO, restaurou os níveis de antioxidante GSH e diminuiu níveis de marcadores inflamatórios como TNF- α e IL-1 β na região do estriado cerebral, mais acentuadamente do que no grupo tratado apenas com curcumina (BISHNOI et al., 2011; KUMAR; SINGH; EKAVALI, 2015).

Ratos tratados com D-galactose (60 mg/kg, i.p), produto químico que pode induzir envelhecimento em roedores, receberam combinação de piperina e curcumina (6 mg/kg e 20 mg/kg) administrada oralmente por 49 dias. A combinação produziu uma melhora significativa no volume hipocampal e número de neurônios do hipocampo, que se encontraram diminuídos nos ratos idosos. Além disso, aumentaram os níveis de enzimas antioxidantes como GSH, SOD e CAT; e de neurotransmissor serotonina (BANJI, DAVID; BANJI, OTILIA J.F.; DASAROJU, SWETHA; ANNAMALAI, 2013).

Esses resultados evidenciam que a administração de piperina sinergicamente à curcumina, pode aumentar a sua biodisponibilidade e proporcionar efeitos neuroprotetores mais eficazes quando comparado a administração isolada de curcumina.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo reforça a ideia de que a curcumina é um promissor agente protetor para a DA, apresentando efeito anti-amiloidogênico, antioxidante e capacidade de agir sobre diversos alvos moleculares. Observou-se que além de diminuir os níveis de peptídeo A β , é capaz de inibir a sua agregação na forma de fibrilas insolúveis e oligômeros; e agir sobre enzimas antioxidantes, por meio da ativação de fator de transcrição.

Apesar de resultados otimistas estarem surgindo da pesquisa com esse polifenol, mais estudos são necessários para que se compreendam as vias metabólicas e alvos moleculares, sobre o qual ele é capaz de atuar. Além de estudos que empreguem estratégias para melhorar sua biodisponibilidade, fator limitante para o uso terapêutico.

Por fim, os dados apresentados nesse trabalho, mostram que a curcumina é capaz de agir sobre a toxicidade do peptídeo A β e a progressão da DA, podendo ser utilizada como um agente terapêutico seguro, de fácil acesso e de baixo custo, de modo a prevenir, integrar e complementar o manejo da doença.

REFERÊNCIAS

- ABRAMOV, Andrey Y.; CANEVARI, Laura; DUCHEN, Michael R. Neurobiology of Disease-Amyloid Peptides Induce Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Astrocytes and Death of Neurons through Activation of NADPH Oxidase. **Neurobiology of Disease**, [s. l.], v. 24, n. 2, p. 565–575, 2004.
- AGGARWAL, Bharat B. et al. CURCUMIN: THE INDIAN SOLID GOLD. In: **The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease**. Boston, MA: Springer US, 2007. v. 595p. 1–75.
- AHMED, Touqeer; GILANI, Anwarul-Hassan. Therapeutic Potential of Turmeric in Alzheimer's Disease: Curcumin or Curcuminoids? **Phytotherapy Research**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 517–525, 2014.
- ANDERSON, A. J.; SU, J. H.; COTMAN, C. W. DNA damage and apoptosis in Alzheimer's disease: colocalization with c-Jun immunoreactivity, relationship to brain area, and effect of postmortem delay. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, [s. l.], v. 16, n. 5, p. 1710–9, 1996.
- ANSARI, Mubeen Ahmad et al. Protective effect of quercetin in primary neurons against A β (1–42): relevance to Alzheimer's disease. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 269–275, 2009.
- ARAB, Horrolein et al. The effect of green tea consumption on oxidative stress markers and cognitive function in patients with Alzheimer's disease: A prospective intervention study. **Caspian journal of internal medicine**, [s. l.], v. 7, n. 3, p. 188–194, 2016.
- ARAÚJO, CAC; LEON, LL. Biological activities of *Curcuma longa* L. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 96, n. 5, p. 723–728, 2001.
- BALLARD, Clive et al. Alzheimer's disease. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 377, n. 9770, p. 1019–31, 2011.
- BALOGUN, Elisabeth et al. Curcumin activates the haem oxygenase-1 gene via regulation of Nrf2 and the antioxidant-responsive element. **Biochem. J**, [s. l.], v. 371, p. 887–895, 2003.
- BANJI, DAVID; BANJI, OTILIA J.F.; DASAROJU, SWETHA; ANNAMALAI, A. .. Piperine and curcumin exhibit synergism in attenuating D-galactose induced senescence in rats. **Behavioural pharmacology**, [s. l.], p. 91–99, 2013.
- BARRANCO-QUINTANA, J. L. et al. Risk factors for Alzheimer's disease. **Revista de neurologia**, [s. l.], v. 40, n. 10, p. 613–8, 2005.
- BARZEGAR, Abolfazl; MOOSAVI-MOVAHEDI, Ali A. Intracellular ROS Protection Efficiency and Free Radical-Scavenging Activity of Curcumin. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 6, n. 10, p. e26012, 2011.
- BEGUM, Aynun N. et al. Curcumin structure-function, bioavailability, and efficacy in models of neuroinflammation and Alzheimer's disease. **The Journal of pharmacology and**

experimental therapeutics, [s. l.], v. 326, n. 1, p. 196–208, 2008.

BEHL, Christian; MOOSMANN, Bernd. Antioxidant neuroprotection in Alzheimer's disease as preventive and therapeutic approach. **Free Radical Biology and Medicine**, [s. l.], v. 33, n. 2, p. 182–191, 2002.

BISHNOI, Mahendra et al. Protective Effect of Curcumin and its Combination with Piperine (Bioavailability Enhancer) Against Haloperidol-Associated Neurotoxicity: Cellular and Neurochemical Evidence. **Neurotoxicity Research**, [s. l.], v. 20, p. 215–225, 2011.

BRADLEY, M. A.; MARKESBERY, W. R.; LOVELL, M. A. Increased levels of 4-hydroxynonenal and acrolein in the brain in preclinical Alzheimer disease. **Free radical biology & medicine**, [s. l.], v. 48, n. 12, p. 1570–1576, 2010.

BURNS, A.; JACOBY, R.; LEVY, R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. I: Disorders of thought content. **The British journal of psychiatry: the journal of mental science**, [s. l.], v. 157, p. 72–6, 92–4, 1990.

BUSCIGLIO, Jorge et al. β -Amyloid fibrils induce tau phosphorylation and loss of microtubule binding. **Neuron**, [s. l.], v. 14, p. 879–888, 1995.

BUTTERFIELD, D. Allan et al. Roles of amyloid β -peptide-associated oxidative stress and brain protein modifications in the pathogenesis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. **Free Radical Biology and Medicine**, [s. l.], v. 43, n. 5, p. 658–677, 2007.

BUTTERFIELD, D. Allan; BOYD-KIMBALL, Debra. The critical role of methionine 35 in Alzheimer's amyloid β -peptide (1–42)-induced oxidative stress and neurotoxicity. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics**, [s. l.], v. 1703, n. 2, p. 149–156, 2005.

BUTTERFIELD, D. Allan; BUSH, Ashley I. Alzheimer's amyloid β -peptide (1–42): involvement of methionine residue 35 in the oxidative stress and neurotoxicity properties of this peptide. **Neurobiology of Aging**, [s. l.], v. 25, p. 563–568, 2004.

BUTTERFIELD, D. Allan; SWOMLEY, Aaron M.; SULTANA, Rukhsana. Amyloid β - Peptide (1–42)-Induced Oxidative Stress in Alzheimer Disease: Importance in Disease Pathogenesis and Progression. **Antioxidants & Redox Signaling**, [s. l.], v. 19, n. 8, p. 823–835, 2013.

CHANDRA, V. et al. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in rural India: the Indo-US study. **Neurology**, [s. l.], v. 51, n. 4, p. 1000–8, 1998.

CHEN, Feng; ECKMAN, Elizabeth A.; ECKMAN, Christopher B. Reductions in levels of the Alzheimer's amyloid β peptide after oral administration of ginsenosides. **The FASEB Journal**, [s. l.], v. 20, n. 8, p. 1269–1271, 2006.

CHEN, Kai; GUNTER, Karlene; MAINES, Mahin D. Neurons Overexpressing Heme Oxygenase-1 Resist Oxidative Stress-Mediated Cell Death. **Journal of Neurochemistry**, [s. l.], v. 75, n. 1, p. 304–313, 2001.

CHIN, Dawn et al. Neuroprotective Properties of Curcumin in Alzheimer's Disease – Merits and Limitations. **Current Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 20, n. 32, p. 3955–3985, 2013.

CHUENG SAMARN, S. et al. Curcumin Extract for Prevention of Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 35, n. 11, p. 2121–2127, 2012.

COLE, Greg M.; TETER, Bruce; FRAUTSCHY, Sally A. NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF CURCUMIN. **The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease**, Boston, MA, v. 595, p. 197–212, 2007.

CONCETTA, Rita Maria et al. Versatility of the Curcumin Scaffold: Discovery of Potent and Balanced Dual BACE-1 and GSK-3 β Inhibitors. **Journal of medicinal chemistry**, [s. l.], v. 59, p. 531–544, 2015.

CUADRADO, Antonio; ROJO, Ana. Heme Oxygenase-1 as a Therapeutic Target in Neurodegenerative Diseases and Brain Infections. **Current Pharmaceutical Design**, [s. l.], v. 14, n. 5, p. 429–442, 2008.

CUEVAS, Elvis et al. On the in vivo early toxic properties of A β 25–35 peptide in the rat hippocampus: Involvement of the Receptor-for-Advanced Glycation-End-Products and changes in gene expression. **Neurotoxicology and Teratology**, [s. l.], v. 33, n. 2, p. 288–296, 2011.

DAS, Utpal et al. Activity-Induced Convergence of APP and BACE-1 in Acidic Microdomains via an Endocytosis-Dependent Pathway. **Neuron**, [s. l.], v. 79, n. 3, p. 447–460, 2013.

DICKINSON, Dale A. et al. Curcumin alters EpRE and AP-1 binding complexes and elevates glutamate-cysteine ligase gene expression. **The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, [s. l.], v. 17, p. 473–496, 2003.

DINKOVA-KOSTOVA, Albena T. et al. Direct evidence that sulfhydryl groups of Keap1 are the sensors regulating induction of phase 2 enzymes that protect against carcinogens and oxidants. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 99, n. 18, p. 11908–13, 2002.

DJIOKENG PAKA, Ghislain et al. Neuronal Uptake and Neuroprotective Properties of Curcumin-Loaded Nanoparticles on SK-N-SH Cell Line: Role of Poly(lactide-co-glycolide) Polymeric Matrix Composition. **Molecular pharmaceuticals**, [s. l.], v. 13, p. 391–403, 2016.

DRINGEN, Ralf; HIRRLINGER, Johannes. Glutathione Pathways in the Brain. **Biological Chemical**, [s. l.], v. 384, n. April, p. 505–516, 2003.

DUKE, James A. **Handbook of Phytochemical Constituent Grass, Herbs and Other Economic Plants**. [s.l.] : Routledge, 2017.

EVIN, Geneviève; WEIDEMANN, Andreas. Biogenesis and metabolism of Alzheimer's disease A β amyloid peptides. **Peptides**, [s. l.], v. 23, p. 1285–1297, 2002.

FRASCA, Giuseppina et al. Integrins mediate B-amyloid-induced cell-cycle activation and neuronal death. **Journal of Neuroscience Research**, [s. l.], v. 86, p. 350–355, 2008.

FRAUTSCHY, S. A. et al. Phenolic anti-inflammatory antioxidant reversal of A β -induced cognitive deficits and neuropathology. **Neurobiology of Aging**, [s. l.], v. 22, n. 6, p. 993–1005, 2001.

GABBITA, S. P. et al. Decrease in peptide methionine sulfoxide reductase in Alzheimer's disease brain. **Journal of neurochemistry**, [s. l.], v. 73, n. 4, p. 1660–6, 1999.

GARCIA-ALLOZA, M. et al. Curcumin labels amyloid pathology *in vivo*, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer mouse model. **Journal of Neurochemistry**, [s. l.], v. 102, n. 4, p. 1095–1104, 2007.

GEGG, M. E. et al. Differential effect of nitric oxide on glutathione metabolism and mitochondrial function in astrocytes and neurones: implications for neuroprotection/neurodegeneration? **J. Neurochem**, [s. l.], p. 1–9, 2003.

GERA, Meeta et al. Nanoformulations of curcumin: an emerging paradigm for improved remedial application. **Oncotarget**, [s. l.], v. 8, n. 39, p. 66680–66698, 2017.

GONZÁLEZ-REYES, Susana et al. Curcumin pretreatment induces Nrf2 and an antioxidant response and prevents hemin-induced toxicity in primary cultures of cerebellar granule neurons of rats. **Oxidative medicine and cellular longevity**, [s. l.], v. 2013, p. 1–14, 2013.

GOZZELINO, Raffaella; JENEY, Viktoria; SOARES, Miguel P. Mechanisms of Cell Protection by Heme Oxygenase-1. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, [s. l.], v. 50, n. 1, p. 323–354, 2010.

GUO, Qinxin et al. Amyloid precursor protein revisited: neuron-specific expression and highly stable nature of soluble derivatives. **The Journal of biological chemistry**, [s. l.], v. 287, n. 4, p. 2437–45, 2012.

HAASS, Christian et al. Trafficking and proteolytic processing of APP. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, [s. l.], v. 2, n. 5, p. 1–25, 2012.

HARMAN, Denham. Free radical theory of aging. **Mutation Research**, [s. l.], v. 275, p. 257–266, 1992.

HAROYAN, Armine et al. Efficacy and safety of curcumin and its combination with boswellic acid in osteoarthritis: a comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled study. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 1–16, 2018.

HENSLEY, Kenneth et al. Brain Regional Correspondence Between Alzheimer's Disease Histopathology and Biomarkers of Protein Oxidation. **Journal of Neurochemistry**, [s. l.], v. 65, n. 5, p. 2146–2156, 2002.

HONG, Hyun-Seok et al. Inhibition of Alzheimer's amyloid toxicity with a tricyclic pyrone molecule *in vitro* and *in vivo*. **Journal of Neurochemistry**, [s. l.], v. 108, n. 4, p. 1097–1108,

2009.

HONG, Yan et al. Effects of RAGE-Specific Inhibitor FPS-ZM1 on Amyloid- β Metabolism and AGEs-Induced Inflammation and Oxidative Stress in Rat Hippocampus. **Neurochemical Research**, [s. l.], v. 41, n. 5, p. 1192–1199, 2016.

HONIG, Lawrence S. et al. Stroke and the Risk of Alzheimer Disease. **Archives of Neurology**, [s. l.], v. 60, n. 12, p. 1707–1712, 2003.

HOPPE, Juliana B. et al. Free and nanoencapsulated curcumin suppress β -amyloid-induced cognitive impairments in rats: Involvement of BDNF and Akt/GSK-3 β signaling pathway. **Neurobiology of Learning and Memory**, [s. l.], v. 106, p. 134–144, 2013.

HUANG, X. et al. The A beta peptide of Alzheimer's disease directly produces hydrogen peroxide through metal ion reduction. **Biochemistry**, [s. l.], v. 38, n. 24, p. 7609–7616, 1999.

INTERNATIONAL, Disease. **World Alzheimer Report 2018 - The state of the art of dementia research: New frontiers**. [s.l.: s.n.].

IRESON, Christopher R. et al. Metabolism of the Cancer Chemopreventive Agent Curcumin in Human and Rat Intestine. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention**, [s. l.], v. 11, p. 105–111, 2002.

ITOH, K. et al. Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain. **Genes & development**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 76–86, 1999.

JAGATHA, Balusamy et al. Curcumin treatment alleviates the effects of glutathione depletion in vitro and in vivo: Therapeutic implications for Parkinson's disease explained via in silico studies. **Free Radical Biology and Medicine**, [s. l.], v. 44, p. 907–917, 2008.

JAMES, Mark I. et al. Curcumin inhibits cancer stem cell phenotypes in ex vivo models of colorectal liver metastases, and is clinically safe and tolerable in combination with FOLFOX chemotherapy. **Cancer Letters**, [s. l.], v. 364, n. 2, p. 135–141, 2015.

KAETHER, C.; SKEHEL, P.; DOTTI, C. G. Axonal membrane proteins are transported in distinct carriers: a two-color video microscopy study in cultured hippocampal neurons. **Molecular biology of the cell**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 1213–24, 2000.

KANG, J. et al. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. **Nature**, [s. l.], v. 325, n. 6106, p. 733–6, 1987.

KANNINEN, Katja et al. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 protects against beta amyloid. **Molecular and Cellular Neuroscience**, [s. l.], v. 39, n. 3, p. 302–313, 2008.

KANNINEN, Katja et al. Intrahippocampal injection of a lentiviral vector expressing Nrf2 improves spatial learning in a mouse model of Alzheimer's disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 106, n. 38, p. 16505–16510, 2009.

KLYUBIN, Igor et al. Amyloid beta protein dimer-containing human CSF disrupts synaptic plasticity: prevention by systemic passive immunization. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, [s. l.], v. 28, n. 16, p. 4231–4237, 2008.

KOCH, Michael et al. Structural basis for ligand recognition and activation of RAGE. **Structure (London, England : 1993)**, [s. l.], v. 18, n. 10, p. 1342–1352, 2010.

KÖGEL, Donat et al. The APP intracellular domain (AICD) potentiates ER stress-induced apoptosis. **Neurobiology of Aging**, [s. l.], v. 33, n. 9, p. 2200–2209, 2012.

KOO, Edward H. et al. Precursor of amyloid protein in Alzheimer disease undergoes fast anterograde axonal transport. **Neurobiology**, [s. l.], v. 87, p. 1561–1565, 1990.

KUMAR, Anil; SINGH, Arti; EKAVALI. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. **Pharmacological Reports**, [s. l.], v. 67, n. 2, p. 195–203, 2015.

LANG, Alon et al. Curcumin in Combination With Mesalamine Induces Remission in Patients With Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, [s. l.], v. 13, n. 8, p. 1444–1449.e1, 2015.

LAO, Christopher D. et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation. **BMC complementary and alternative medicine**, [s. l.], v. 6, p. 10, 2006.

LAVOIE, Suzie et al. Curcumin, quercetin, and tBHQ modulate glutathione levels in astrocytes and neurons: importance of the glutamate cysteine ligase modifier subunit. **Journal of Neurochemistry**, [s. l.], v. 108, n. 6, p. 1410–1422, 2009.

LIM, Giselle P. et al. The Curry Spice Curcumin Reduces Oxidative Damage and Amyloid Pathology in an Alzheimer Transgenic Mouse. **The Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 21, n. 21, p. 8370–8377, 2001.

LIU, Hongying et al. The inhibitory effects of different curcuminoids on β -amyloid protein, β -amyloid precursor protein and β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 in swAPP HEK293 cells. **Neuroscience Letters**, [s. l.], v. 485, n. 2, p. 83–88, 2010.

LOPRESTI, Adrian L. et al. Curcumin for the treatment of major depression: A randomised, double-blind, placebo controlled study. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 167, p. 368–375, 2014.

LORENZO, Alfredo; YANKNER, Bruce A. B-Amyloid neurotoxicity requires fibril formation and is inhibited by Congo red. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, [s. l.], v. 91, p. 12243–12247, 1994.

LOVELL, Mark A. et al. Elevated thiobarbituric acid-reactive substances and antioxidant enzyme activity in the brain in alzheimer's disease. **Neurology**, [s. l.], v. 45, n. 8, p. 1594–1601, 1995.

LUCHSINGER, Jose A. et al. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. **Neurology**, [s. l.], v. 63, n. 7, p. 1187–1192, 2004.

OLOJEDE, A. O. et al. Effect of Variety, Rhizome and Seed Bed Types on Yield of Turmeric (*Curcuma longa* L) under a Humid Tropical AgroEcology Effect of Variety, Rhizome and Seed Bed Types on Yield of Turmeric (*Curcuma longa* L) under a Humid Tropical Agro-Ecology. **Advances in Biological Research**, [s. l.], v. 3, n. 12, p. 40–42, 2009.

ONO, Kenjiro et al. Curcumin Has Potent Anti-Amyloidogenic Effects for Alzheimer's-Amyloid Fibrils In Vitro. **Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 75, p. 742–750, 2004.

PAN, Min-Hsiung; HUANG, Tsang-Miao; LIN, Jen-Kun. Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice. **Drug Metabolism and Disposition**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 486–494, 1999.

PANAHI, Yunes et al. Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 82, p. 578–582, 2016.

PAOLA, Dimitri et al. Oxidative Stress Induces Increase in Intracellular Amyloid -Protein Production and Selective Activation of I and II PKCs in NT2 Cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [s. l.], v. 268, n. 2, p. 642–646, 2000.

PEREIRA, C.; SANTOS, M. S.; OLIVEIRA, C. Involvement of oxidative stress on the impairment of energy metabolism induced by A beta peptides on PC12 cells: protection by antioxidants. **Neurobiology of disease**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 209–19, 1999.

PERRIG, Walter J.; PERRIG, Pasqualina; STÄHELIN, Hannes B. The Relation Between Antioxidants and Memory Performance in the Old and Very Old. **Journal of the American Geriatrics Society**, [s. l.], v. 45, n. 6, p. 718–724, 1997.

PFEIFFER, Erika et al. Studies on the stability of turmeric constituents. **Journal of Food Engineering**, [s. l.], v. 56, n. 2–3, p. 257–259, 2003.

POCERNICH, Chava B.; BUTTERFIELD, D. Allan. Elevation of glutathione as a therapeutic strategy in Alzheimer disease. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, [s. l.], v. 1822, n. 5, p. 625–630, 2012.

PRATICÒ, Domenico et al. Increase of Brain Oxidative Stress in Mild Cognitive Impairment. **Archives of Neurology**, [s. l.], v. 59, n. 6, p. 972, 2002.

PUGAZHENTHI, Subbiah; QIN, Limei; REDDY, P. Hemachandra. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. **Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease**, [s. l.], v. 1863, n. 5, p. 1037–1045, 2017.

RAMSEY, Chenere P. et al. Expression of Nrf2 in neurodegenerative diseases. **Journal of neuropathology and experimental neurology**, [s. l.], v. 66, n. 1, p. 75–85, 2007.

RAPS, S. P. et al. Glutathione is present in high concentrations in cultured astrocytes but not in cultured neurons. **Brain research**, [s. l.], v. 493, n. 2, p. 398–401, 1989.

RAVINDRANATH, Vijayalakshmi; CHANDRASEKHARA, Nanjundiah. IN VITRO

STUDIES ON THE INTESTINAL ABSORPTION OF CURCUMIN IN RATS. **Toxicology**, [s. l.], v. 20, p. 251–257, 1981.

ROBAKIS, Nikolaos K. et al. Molecular cloning and characterization of a cDNA encoding the cerebrovascular and the neuritic plaque amyloid peptides. **Genetics**, [s. l.], v. 84, p. 4190–4194, 1987.

ROY, Subhojit et al. Axonal transport defects: a common theme in neurodegenerative diseases. **Acta neuropathologica**, [s. l.], v. 109, n. 1, p. 5–13, 2005.

SANMUKHANI, Jayesh; ANOVADIYA, Ashish; TRIPATHI, Chandrabhanu B. Evaluation of antidepressant like activity of curcumin and its combination with fluoxetine and imipramine: an acute and chronic study. **Acta poloniae pharmaceutica**, [s. l.], v. 68, n. 5, p. 769–75, 2011.

SCAPAGNINI, G. et al. Caffeic Acid Phenethyl Ester and Curcumin: A Novel Class of Heme Oxygenase-1 Inducers. **Molecular Pharmacology**, [s. l.], v. 3, n. 61, p. 557–561, 2002.

SCAPAGNINI, Giovanni et al. Curcumin Activates Defensive Genes and Protects Neurons Against Oxidative Stress. **Antioxidants & Redox Signaling**, [s. l.], v. 8, n. 3–4, p. 391–403, 2006.

SCAPAGNINI, Giovanni et al. Modulation of Nrf2/ARE pathway by food polyphenols: a nutritional neuroprotective strategy for cognitive and neurodegenerative disorders. **Molecular neurobiology**, [s. l.], v. 44, n. 2, p. 192–201, 2011.

SCHIPPER, H. M.; CISSÉ, S.; STOPA, E. G. Expression of heme oxygenase-1 in the senescent and alzheimer-diseased brain. **Annals of Neurology**, [s. l.], v. 37, n. 6, p. 758–768, 1995.

SELKOE, Dennis J. Cell Biology of the Amyloid beta-Protein Precursor and the Mechanism of Alzheimer's Disease. **Annual Review of Cell Biology**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 373–403, 1994.

SELKOE, Dennis J.; SCHENK, Dale. Alzheimer's disease: molecular understanding predicts amyloid-based therapeutics. **Annual review of pharmacology and toxicology**, [s. l.], v. 43, n. 1, p. 545–84, 2003.

SERAFINI, Melania Maria et al. Curcumin in Alzheimer's disease: Can we think to new strategies and perspectives for this molecule? **Pharmacological research**, [s. l.], v. 124, p. 146–155, 2017.

SHANKER, Gouri et al. The uptake of cysteine in cultured primary astrocytes and neurons. **Brain Research**, [s. l.], v. 902, n. 2, p. 156–163, 2001.

SHARMA, Monisha; GUPTA, Y. K. Chronic treatment with trans resveratrol prevents intracerebroventricular streptozotocin induced cognitive impairment and oxidative stress in rats. **Life sciences**, [s. l.], v. 71, n. 21, p. 2489–98, 2002.

SHIH, Andy Y. et al. Coordinate regulation of glutathione biosynthesis and release by Nrf2-expressing glia potently protects neurons from oxidative stress. **The Journal of**

Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, [s. l.], v. 23, n. 8, p. 3394–3406, 2003.

SHIMMYO, Yoshiari et al. Epigallocatechin-3-gallate and curcumin suppress amyloid beta-induced beta-site APP cleaving enzyme-1 upregulation. **NeuroReport**, [s. l.], v. 19, n. 13, p. 1329–1333, 2008.

SHOBA, Guido et al. Influence of Piperine on the Pharmacokinetics of Curcumin in Animals and Human Volunteers. **Planta Medica**, [s. l.], v. 64, n. 04, p. 353–356, 1998.

SHYTLE, R. et al. Optimized Turmeric Extracts have Potent Anti-Amyloidogenic Effects. **Current Alzheimer Research**, [s. l.], v. 6, n. 6, p. 564–571, 2009.

SIES, Helmut. Biochemistry of Oxidative Stress. **Angewandte Chemie International Edition in English**, [s. l.], v. 25, n. 12, p. 1058–1071, 1986.

SŁOMNICKI, ŁUKASZ. LEŚNIAK, Wiesława. A putative role of the Amyloid Precursor Protein Intracellular Domain (AICD) in transcription. **Acta Neurobiologia e Experimentalis**, [s. l.], v. 68, p. 219–228, 2008.

SMITH, Mark A. et al. Metabolic, Metallic, and Mitotic Sources of Oxidative Stress in Alzheimer Disease. **Antioxidants & Redox Signaling**, [s. l.], v. 2, n. 3, p. 413–420, 2000.

SONG, Zhimei et al. Curcumin-loaded PLGA-PEG-PLGA triblock copolymeric micelles: Preparation, pharmacokinetics and distribution in vivo. **Journal of colloid and interface science**, [s. l.], v. 354, n. 1, p. 116–23, 2011.

STADTMAN, Earl R. Cyclic oxidation and reduction of methionine residues of proteins in antioxidant defense and cellular regulation. [s. l.], v. 423, n. 1, p. 2–5, 2004.

STOCKER, R. et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. **Science**, [s. l.], v. 235, n. 4792, p. 1043–1046, 1987.

STRIDH, Malin H. et al. Enhanced glutathione efflux from astrocytes in culture by low extracellular Ca²⁺ and curcumin. **Neurochemical research**, [s. l.], v. 35, n. 8, p. 1231–8, 2010.

SUBBARAO, Kala V; RICHARDSON, T. J. Steven; ANG, Lee C. Autopsy Samples. **Journal of Neurochemistry**, [s. l.], v. 9, p. 342–345, 1990.

TABNER, Brian J. et al. Hydrogen peroxide is generated during the very early stages of aggregation of the amyloid peptides implicated in Alzheimer disease and familial British dementia. **The Journal of biological chemistry**, [s. l.], v. 280, n. 43, p. 35789–92, 2005.

TAKAHASHI, Masaaki et al. Amyloid Precursor Proteins Inhibit Heme Oxygenase Activity and Augment Neurotoxicity in Alzheimer's Disease. **Neuron**, [s. l.], v. 28, n. 2, p. 461–473, 2000.

TAMAGNO, Elena et al. Amyloid- β Production: Major Link Between Oxidative Stress and BACE1. **Neurotoxicity Research**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 208–219, 2012.

TOBÓN-VELASCO, Julio C.; CUEVAS, Elvis; TORRES-RAMOS, Mónica A. Receptor for AGEs (RAGE) as Mediator of NF- κ B Pathway Activation in Neuroinflammation and Oxidative Stress. **CNS & Neurological Disorders-Drug Targets**, [s. l.], v. 13, p. 1615–1626, 2014.

TONG, Kit I. et al. Keap1 Recruits Neh2 through Binding to ETGE and DLG Motifs: Characterization of the Two-Site Molecular Recognition Model. **MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY**, [s. l.], v. 26, n. 8, p. 2887–2900, 2006.

TOWNSEND, Matthew et al. Effects of secreted oligomers of amyloid beta-protein on hippocampal synaptic plasticity: a potent role for trimers. **The Journal of physiology**, [s. l.], v. 572, n. Pt 2, p. 477–92, 2006.

TROY, C. M. et al. Caspase-2 mediates neuronal cell death induced by beta-amyloid. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 1386–92, 2000.

TRUJILLO, Joyce et al. Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings. **Redox biology**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 448–56, 2013.

VARDY, Emma R. L. C.; CATTO, Andrew J.; HOOPER, Nigel M. Proteolytic mechanisms in amyloid- β metabolism: therapeutic implications for Alzheimer's disease. **Trends in Molecular Medicine**, [s. l.], v. 11, n. 10, p. 464–472, 2005.

VAREED, Shaiju K. et al. Pharmacokinetics of curcumin conjugate metabolites in healthy human subjects. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, [s. l.], v. 17, n. 6, p. 1411–7, 2008.

VILLAFLORES, Oliver B. et al. Effects of curcumin and demethoxycurcumin on amyloid- β precursor and tau proteins through the internal ribosome entry sites: A potential therapeutic for Alzheimer's disease. **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 51, n. 4, p. 554–564, 2012.

VITVITSKY, Victor et al. A Functional Transsulfuration Pathway in the Brain Links to Glutathione Homeostasis. **Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 281, n. 47, p. 35785–35793, 2006.

WALSH, Dominic M. et al. Naturally secreted oligomers of amyloid b protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. **Letters to nature**, [s. l.], v. 416, n. 4, p. 535–539, 2002.

WANG, Yan-Jiang et al. Consumption of grape seed extract prevents amyloid-beta deposition and attenuates inflammation in brain of an Alzheimer's disease mouse. **Neurotoxicity research**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 3–14, 2009.

WILLIAMS, Taufika Islam et al. Increased levels of 4-hydroxynonenal and acrolein, neurotoxic markers of lipid peroxidation, in the brain in Mild Cognitive Impairment and early Alzheimer's disease. **Neurobiology of Aging**, [s. l.], v. 27, n. 8, p. 1094–1099, 2006.

WYSS-CORAY, Tony et al. TGF- β 1 promotes microglial amyloid- β clearance and reduces plaque burden in transgenic mice. **Nature Medicine**, [s. l.], v. 7, n. 5, p. 612–618, 2001.

YAMAMOTO, Cuadrado Masayuki et al. Inflammation Therapeutic Target against Brain The Transcription Factor Nrf2 Is a. **The Journal of Immunology**, [s. l.], v. 181, p. 680–689, 2018.

YANG, Fusheng et al. Curcumin Inhibits Formation of Amyloid β Oligomers and Fibrils, Binds Plaques, and Reduces Amyloid in Vivo*. **The Journal of biological chemistry**, [s. l.], v. 280, n. 7, p. 5892–5901, 2004.

YATIN, S. M. et al. In vitro and in vivo oxidative stress associated with Alzheimer's amyloid beta-peptide (1-42). **Neurobiology of aging**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 325- 30; discussion 339-42, 1999.

YIN, Wenke; ZHANG, Xiong; LI, Yu. Protective effects of curcumin in APPswe transfected SH-SY5Y cells. **Neural regeneration research**, [s. l.], v. 7, n. 6, p. 405–12, 2012.

YU, Jing-Jie et al. Chronic Supplementation of Curcumin Enhances the Efficacy of Antidepressants in Major Depressive Disorder. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, [s. l.], v. 35, n. 4, p. 1, 2015.

YU, Wei et al. Curcumin alleviates diabetic cardiomyopathy in experimental diabetic rats. **PloS one**, [s. l.], v. 7, n. 12, p. e52013, 2012.

ZHANG, Can et al. Curcumin decreases amyloid-beta peptide levels by attenuating the maturation of amyloid-beta precursor protein. **The Journal of biological chemistry**, [s. l.], v. 285, n. 37, p. 28472–80, 2010.

ZHANG, Zhuo et al. Curcumin slows osteoarthritis progression and relieves osteoarthritis-associated pain symptoms in a post-traumatic osteoarthritis mouse model. **Arthritis research & therapy**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 128, 2016.

ZHAO, Baolu et al. Scavenging effect of extracts of green tea and natural antioxidants on active oxygen radicals. **Cell Biophysics**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 175–185, 1989.

ZHOU, Wei-wei et al. Decreasing oxidative stress and neuroinflammation with a multifunctional peptide rescues memory deficits in mice with Alzheimer disease. **Free Radical Biology and Medicine**, [s. l.], v. 74, p. 50–63, 2014.