

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Possibilidades terapêuticas dos polifenóis alimentares na doença de Alzheimer

João Filipe Andrade Nogueira

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2020

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



**Possibilidades terapêuticas dos polifenóis alimentares
na doença de Alzheimer**

João Filipe Andrade Nogueira

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências
Farmacêuticas apresentada à Universidade de Lisboa através
da Faculdade de Farmácia**

Orientador: Professor Auxiliar, Doutor Rui Fernando
Marques da Silva

2020

RESUMO

A doença de Alzheimer (AD) é uma doença neurodegenerativa, crônica e progressiva, caracterizada pela perda de capacidades cognitivas, sendo a principal causa de demência a nível mundial. As lesões características desta doença são os agregados de peptídeos beta amilóide (A β) e os emaranhados neurofibrilares (NFTs) compostos por proteína tau hiperfosforilada.

Tomando em conta, o paradigma atual de gestão da AD, especificamente no que respeita às soluções terapêuticas farmacológicas disponíveis, estas têm-se revelado ineficazes, levando apenas à melhoria dos sintomas patológicos e, não apresentado qualquer capacidade curativa ou de remissão da patologia.

Os polifenóis alimentares devido a suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, tendo sido considerados como moléculas altamente promissoras. Estes compostos têm vindo a ser apontados como soluções terapêuticas de prevenção e tratamento de várias doenças, tais como doenças crônicas do foro cardiovascular, neurodegenerativas, diabetes tipo 2 e obesidade.

Nesta monografia, pretende-se abordar os mecanismos patológicos conhecidos da AD e evidenciar a ação dos polifenóis sobre os mesmo como estratégia terapêutica para o combate à AD.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Alzheimer, neurodegeneração, Polifenóis, estratégias terapêuticas, mecanismo patológico, amilóide beta, emaranhados neurofibrilares.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a chronic, progressive, and neurodegenerative disease, characterized by the loss of cognitive abilities, being the leading cause of dementia worldwide. The pathological hallmarks of AD are the β -amyloid peptide aggregates ($A\beta$) and neurofibrillary tangles (NFTs) composed of hyperphosphorylated tau protein.

Taking into account, the current AD management paradigm, specifically regarding the pharmacological therapeutic solutions available, these have proven to be ineffective, having only led to improvement of pathological symptoms, without showing any curative or remissive effects on the pathology.

Food polyphenols due to their antioxidant and anti-inflammatory properties, have been considered as highly promising molecules. These compounds have been identified as therapeutic solutions for the prevention and treatment of various diseases, such as chronic cardiovascular diseases, neurodegenerative diseases, type 2 diabetes, and obesity.

In this work, it is intended to explain the known pathological mechanisms of AD and to explore the action of polyphenols on those mechanism, as a therapeutic strategy to combat AD.

KEY WORDS: Alzheimer's Disease, Polyphenols, Therapeutic strategy, Pathological Mechanisms, β -amyloid, neurofibrillary tangles

Agradecimentos

O meu primeiro agradecimento vai para o Professor Doutor Rui Silva. Agradeço a liberdade que me permitiu na realização desta monografia, disponibilidade e celeridade com que me assistiu e guiou.

Babá e Lauril porque a minha vida sem vocês não teria tantos sorrisos e momentos de singular e pura felicidade.

Tita e André, obrigado por me darem sempre onde voltar apesar das minhas constantes ausências.

Bernardo e Diogo, sem vocês durante todos estes anos não teria uma casa e uma irmandade que me enraizou e deu motivos para continuar.

Chasqueira, não existe uma palavra por proferir, não entre nós.

Gonçalo, obrigado por toda a esperança, acreditares em mim. Sem ti não teria uma luz guia nesta reta final.

Pai, Mãe e Andreia, agradeço terem percebido cada ausência e cada vez que não me deixaram cair. Pai tudo o que fiz, vivi e conquistei seria difícil sem esforço, mas impossível sem ti. A cada passo sabia que não estava sozinho. Mãe, obrigado por todas as vezes que me conseguiste chamar de volta à realidade, conseguiste apaziguar o meu ânimo e simplesmente me amaste incondicionalmente. Andreia, sem ti haveria um pedaço de mim perdido, eternamente obrigado.

Avô obrigado por cada vez que me ouviste nas horas em que mais precisei e por ainda hoje influenciares quem sou.

Dedico esta monografia a ti avó, “o teu menino já é doutor”

Abreviaturas

AD - Doença de Alzheimer, do Inglês *Alzheimer's Diseases*

ADAM - Desintegrina e Metaloproteinase, do Inglês *disintegrin and metalloproteinase*

AGE - Produtos finais de glicação avançada, do Inglês *Advanced Glycation End products*

AICD - Domínio intracelular APP, do Inglês *APP intracellular domain*

AKT- Proteína Quinase B, do Inglês *Protein Kinase B*

AMPK - Proteína 5'-Monofosfato-Adenosina Quinase Ativada, do Inglês *5'Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase*

APP - Proteína Precursora amilóide, do Inglês *Amyloid Precursor Protein*

A β - Péptido Beta Amilóide, do Inglês *Amyloid Beta Peptide*

CDK5 - Quinase 5 Dependente de Ciclina, do Inglês *Cyclin Dependent Kinase 5*

ChEIs - Inibidores da colinesterase, do Inglês *Cholinesterase inhibitors*

CNS - Sistema Nervoso Central, do Inglês *Central Nervous System*

COX - Citocromo C Oxidase, do Inglês *Cytochrome C Oxidase*

CTF83 - Fragmento ligado à membrana pelo terminal carboxílico 83, do Inglês *membrane-embedded 83 C-terminal fragment*

CTF99 - Fragmento ligado à membrana pelo terminal carboxílico 99, do Inglês *membrane-embedded 99C-terminal fragment*

EGCG - epigallocatequina-3-galato, do Inglês *Epigallocatechin-3-gallate*

ErbB - recetor do fator de crescimento epidérmico, do Inglês *epidermal growth factor receptor*

GSK-3 β - quinase Glicogénio sintase quinase 3 β , do Inglês *Glycogen synthase kinase 3 β*

HNE - 4-hidroxi-2-nonenal, do Inglês *4-hydroxy-2-nonenal*

IDE - Enzima degradadora de insulina, do Inglês *Insulin-degrading enzyme*

IL-1 α - interleucina 1 α , do Inglês *interleukin 1 α*

IL-1 β - interleucina 1 β , do Inglês *interleukin 1 β*

IL-6 - Interleucina 6, do Inglês *interleukin 6*

LDL - Lipoproteína de Baixa Densidade, do Inglês *Low-Density Lipoprotein*

MAPK - proteína quinase ativada por mitogénios, do Inglês *Mitogen-Activated Protein Kinase*

MID1 - Proteína Ubiquitina E3 Ligase Midline-1, do Inglês *E3 ubiquitin-protein ligase Midline-1*

mRNA - Ácido Ribonucleico mensageiro, do Inglês *messenger Ribonucleic Acid*

mTOR - Alvo da Rapamicina em mamíferos, do Inglês *Mammalian Target of Rapamycin*

NF-κB -fator nuclear kappa B, do Inglês *Nuclear factor-κB*

NFT - Emaranhados Neurofibrilares, do Inglês *Neurofibrillary Tangles*

NMDAAR - Antagonista do Recetor N-metil-D-Aspartato, do Inglês *N-methyl-D-aspartate Antagonist Receptor*

NMDAR - Recetor N-metil-D-Aspartato, do Inglês *N-methyl-D-aspartate Receptor*

PI3K - Fosfatidilinositol 3-Quinase, do Inglês *Phosphatidylinositol 3-Kinase*

PIP3 - Fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato, do Inglês *Phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate*

PP2A - Proteína Fosfatase 2ª, do Inglês *Protein phosphatase 2*

RAGE - Recetor para produtos finais de glicação avançada, do Inglês *Receptor for advanced glycation end products*

ROS - Espécies Reativas de oxigénio, do Inglês *Reactive Oxygen Species*

sAPPα - Proteína Precursora Amilóide α Solúvel, do Inglês *Soluble Amyloid α Precursor Protein*

sAPPβ - Proteína Precursora Amilóide β Solúvel, do Inglês *Soluble Amyloid β Precursor Protein*

TNF-α - fator de necrose tumoral α, do Inglês *α Tumor necrosis factor*

Índice

1. Introdução	11
2. Polifenóis.....	13
2.1. Classificação e fontes alimentares dos polifenóis	14
2.2. Benefícios para a saúde	17
3. Mecanismos patológicos da doença de Alzheimer.....	19
3.1. Proteínas Amilóide β	19
3.2. Formação de oligómeros de $A\beta$	20
3.3. Proteína Tau	22
3.4. Papel do Stresse oxidativo na AD.....	25
3.4.1. Oxidação de macromoléculas	25
3.4.2. Potencial redox dos iões metálicos	26
3.4.3. Disfunção mitocondrial	27
3.5. Neuroinflamação na AD.....	27
3.5.1. Astrócitos na AD	29
4. Estratégias terapêuticas e Polifenóis	30
4.1. Modulação de secretases.....	30
4.1.1. Polifenóis como ativadores da α -secretase.....	30
4.1.2. Polifenóis inibidores da β -secretase.....	31
4.2. Inibição da toxicidade $A\beta$	31
4.2.1. Eliminação dos monómeros de $A\beta$	31
4.2.2. Conversão de oligómeros em formas não tóxicas	32
4.3. Modulação da hiperfosforilação da tau	33
4.3.1. Inibição da GSK-3 β	33
4.3.2. Aumento da Atividade da PP2A	33
4.3.3. Aumento da eliminação de tau Hiperfosforilada.....	33
4.4. Stresse oxidativo	34
4.5. Neuroinflamação	35
4.5.1. Inibição da NF-kB	36
5. Conclusão	36
6. Bibliografia	38

Índice de Figuras

Fig. 1	Estruturas dos Flavonóides	15
Fig. 2	Vias de processamento da APP e formação dos péptidos Aβ.....	20
Fig. 3	Descrição esquemática da produção e agregação da Aβ.....	21
Fig. 4	Mecanismo de formação dos NFTs.	23
Fig. 5	Papel do Stresse oxidativo na AD.....	25
Fig. 6	Representação esquemática do papel dos astrócitos e microglia na AD.....	28

Índice de Tabelas

Tabela 1.	Efeitos de extratos contendo polifenóis nos marcadores inflamatórios	35
------------------	---	-----------

1. Introdução

A doença de Alzheimer (AD) é uma doença neurodegenerativa e a principal causa de demência a nível mundial. Esta patologia apresenta uma incidência de 28 a 33 milhões de casos a nível mundial com forte tendência para o aumento desta prevalência devido principalmente ao envelhecimento da população mundial, tornando-se um flagelo a nível global devido a seu elevado custo humano, o mesmo se denota no stresse financeiro causado aos sistemas de saúde em todo o mundo em consequência do elevado custo das terapêuticas. Este grande impacto económico e social tem-se agravado a um ritmo acelerado graças ao incremento alarmante da prevalência da AD (1).

O quadro sintomático desta patologia é composto por comportamento errático, incapacidade cognitiva e perda de memória, tendo um elevado peso para pacientes, famílias e a sociedade em resultado de um elevada incapacidade e dependência para atividades diárias (2). Existem múltiplas propostas para a génese patológica da AD, sendo as características principais a neurodegeneração, perda neuronal e atrofia dos lobos temporal e parietal do cérebro. As características patológicas típicas do quadro de AD são a formação de péptido beta amilóide (A β), a geração de emaranhados neurofibrilares (NFT) de proteínas tau hiperfosforiladas, regiões cerebrais com metabolismo da glucose diminuído e disfunção mitocondrial. Múltiplas hipóteses têm sido teorizadas sobre os mecanismos associados à deposição patológica do amilóide e tau (3).

A AD demonstra múltiplos fatores de risco sendo alguns deles modificáveis onde se incluem estilos de vida tais como a obesidade, consumo de bebidas alcoólicas, tabagismo e atividade física; denota também predisposição para pacientes com

patologias associadas a hipertensão, acidente vascular cerebral, doenças vasculares, hipercolesterolemia e diabetes (4). Os fatores não modificáveis incluem o sexo, mutações genéticas e polimorfismos. Ainda assim o fator mais relevante continua a ser a idade, seguido do historial familiar (5).

Tendo um quadro de manifestações baixas ou inexistentes nos estádios primários, é frequente a doença apenas ser identificada em pacientes com manifestações de estádios mais avançados. Sendo uma doença neurodegenerativa onde as lesões são regularmente não reversíveis a capacidade de identificação em fase mais precoces evidencia-se como uma estratégia fulcral para o combate à mesma.

A pesquisa por biomarcadores que permitam o diagnóstico antecipado da doença é uma das áreas de maior relevância, uma vez que permitem uma abordagem preventiva e de retardamento ou estagnação do desenvolvimento da doença, o que contrasta com a realidade de diagnóstico existente neste momento que se baseia no estudo de historial familiar, alterações comportamentais, testes psicológicos e cognitivos, diagnóstico diferencial para outras patologias neurodegenerativas e imagiologia cerebral (6). Não obstante, novos métodos de diagnóstico têm vindo a ser desenvolvidos. Estes novos métodos procuram e avaliam os biomarcadores da AD recentemente pesquisados, contrastando com os métodos de diagnósticos baseados em historial médico ou avaliação cognitiva e comportamental. Os biomarcadores neste momento utilizados são as proteínas A β e Tau (7).

Ainda que grandes esforços estejam a ser feitos na investigação da AD, as estratégias terapêuticas atuais são bastante limitadas. O paradigma terapêutico atual inclui medidas farmacológicas e não farmacológicas, por forma a minimizar a perda cognitiva e funcional e manter qualidade de vida (8).

No que respeita a abordagem farmacológica, existem dois tipos de medicação aprovada para o tratamento da AD: Inibidores da colinesterase (ChEIs) e antagonistas dos recetores N-metil-D-aspartato (NMDAAR). Estes atuam ao nível dos sintomas da AD por via do restabelecimento do equilíbrio de neurotransmissores, o que denota uma grande fragilidade nas soluções terapêuticas disponíveis, visto não levarem a um impedimento da progressão da patologia, mas sim a uma atenuação das suas consequências. Como tal, desenvolver estratégias que permitam ter como alvos os mecanismos subjacentes à instauração e progressão da AD torna-se uma necessidade para o combate à patologia (8).

Neste sentido, novas abordagens têm sido exploradas por forma a combater a AD, entre elas a utilização de nutracêuticos, especialmente os relacionados com a dieta mediterrânea, tais como os polifenóis. Sendo estes composto conhecidos pelas suas ações antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas, modulação de imunitária (9) e em conjunto com a evidência epidemiológica da redução da incidência da AD em regiões com maior aporte de alimentos ricos em polifenóis (10–14), estes têm vindo a adquirir um papel de destaque na investigação ao combate da AD.

Desta forma esta monografia visa consolidar os mecanismos patológicos subjacentes à AD e o papel que os polifenóis presentes nos alimentos desempenham como estratégia terapêutica para combater AD.

2. Polifenóis

Os polifenóis são fitoquímicos presentes na dieta humana, compostos de uma grande variedade estrutural. Estes são metabolitos secundários das plantas tendo como

função principal conferir proteção contra insetos, raios ultravioleta e infecções microbianas (15).

No que respeita à sua estrutura química os polifenóis podem ser designados como flavonóides e não flavonóides sendo os últimos divididos em ácidos fenólicos, lignanos e estilbenos. Podem ser encontrados em frutas, vegetais, cereais, chocolate, chás e vinho mas, devido à sua grande variabilidade estrutural é difícil obter uma avaliação quantitativa da composição dos mesmos nos alimentos (16).

2.1. Classificação e fontes alimentares dos polifenóis

Os polifenóis na natureza encontram-se ligados a açúcares sob a forma de glicosídeos. Estes compostos possuem pelo menos um anel aromático e os seus grupos diferenciam-se pela número de anéis que possuem e os elementos estruturais ligados a estes (16).

Os flavonóides são o maior grupo dos polifenóis e encontram-se nas plantas, especialmente nos seus frutos. A sua estrutura é composta por dois anéis aromáticos ligados por uma ponte de três carbonos, formando um heterocíclico oxigenado. A sua atividade, incluindo a antioxidante, é fortemente dependente da sua variação estrutural. De acordo com o estado oxidativo do anel aromático, número de grupos -OH e da sua posição, os flavonóides dividem-se em seis subclasses (Fig. 1) (16).

Os **flavonóis** são um dos flavonóides mais presentes nos alimentos, sendo o composto mais reconhecido a quercetina. Estes podem ser encontrados em frutas e vegetais, por exemplo na cebola e no espinafre e em maior quantidade na alcaparra e no açafraão (17).

As **flavonas** como a apigenina e luteolina, não são compostos encontrados com frequência nos alimentos excetuando no aipo e na salsa, onde é possível encontrar concentrações apreciáveis (18).

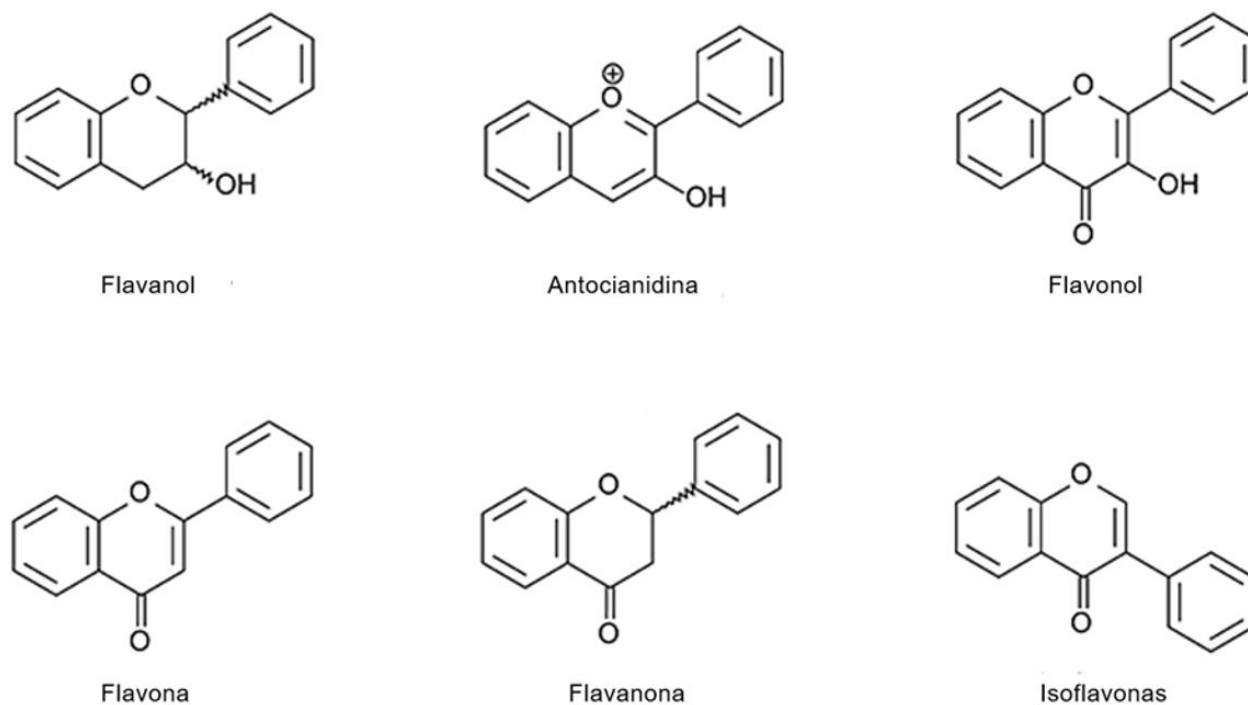


Fig. 1 Estruturas dos Flavonóides

Flavonóides são compostos por 15 carbonos e dois anéis aromáticos ligados por uma ponte de três carbonos. As principais subclasses destes compostos são os flavanóis, antocianidinas, flavonóis, flavonas, flavanonas e isoflavonas. Adaptado de (15)

As melhores fontes de **isoflavonas** são os legumes, tendo a soja e os seus derivados uma posição de destaque, contendo daidzeína e genisteína. Ainda que a fermentação da soja durante a produção de certos alimentos (p.ex. fermentação da *miso*) não leve à perda de isoflavonas, a preparação de alimentos a altas temperaturas (método mais recorrente) poderá levar a alguma diminuição no seu teor. Estes compostos possuem semelhanças estruturais com o estrogénio, sendo classificados como fitoestrogénios. Devido à sua capacidade de se ligar aos recetores de estrogénio podem assim apresentar-se como alternativas na substituição hormonal (19).

As **flavanonas** mais vulgares nos alimentos são a naringenina e hesperetina. As maiores concentrações são encontradas em ervas secas e nos citrinos, sendo os seus glicosídeos os responsáveis pelo sabor amargo da toranja e de uma variedade de laranjas (16).

As **antocianidinas** proporcionam colorações diversas a uma série de tecidos de plantas e vegetais dependendo da sua estrutura e pH. As antocianidinas são consideradas o grupo mais relevante de flavonóides nas plantas tendo mais de seiscentos compostos identificados (20). Estes compostos são vastamente encontrados em frutas como bagas, cerejas e em vegetais tais como: repolho, beringela, cebola roxa e rabanete. Encontram-se tipicamente na sua forma glicosídea, conferindo às plantas capacidades de resistência a luz, pH e oxidação (16).

Os **flavanóis** são a subclasse mais complexa dos flavonóides, desde simples monómeros (catequinas e epicatequinas) aos seus oligómeros e polímeros (proantocianidinas) e outros derivados (21). Catequinas e epicatequinas podem-se encontrar-se em morangos, maçãs, produtos de chocolate e no chá preto e verde, sendo estas algumas das suas fontes mais ricas. Ao contrário de maior parte dos flavonoides, os flavanóis são compostos estáveis e não se encontram na sua forma glicosídea (15). Os oligómeros e polímeros de flavanóis podem designar-se por taninos e proantocianidinas que consistem maioritariamente em aglomerações de catequinas e epicatequinas (16).

Os **ácidos fenólicos** dividem-se em dois grupos: os ácidos benzóicos e cinâmicos e seus derivados. Os derivados de ácido benzóicos são o ácido gálico e o elágico, que podem ser encontrados em vários tipos de fruta como framboesas, arando, romãs e nozes. Os compostos mais relevantes dos ácidos cinâmicos são os ácidos cumáricos,

ferúlico e caféico. Nos alimentos estes normalmente encontram-se na sua forma conjugada sendo apenas libertados após hidrólise ácida, alcalina ou enzimática. O ácido caféico e quinico juntos formam ácido clorogénico, sendo esta a fonte principal de polifenóis alimentares de muitas pessoas (16).

Lignanos são principalmente encontrados nas sementes de linhaça e em cereais. Este são um dos principais fitoestrogénios, conjuntamente com as isoflavonas. Nas plantas encontram-se na sua forma glicosídea, sendo convertidos pela flora intestinal em compostos com semelhança estrutural ao estrogénio com equol, enterodiol e enterolactona (22).

Estilbenos são compostos produzidos pelas plantas em resposta a agressões externas. Entre estes o composto mais presente na dieta humana é o resveratrol. O resveratrol pode ser encontrado principalmente nas uvas e no vinho. Este composto ficou conhecido por ter sido apresentado como uma das explicações para o *paradoxo francês* onde o aporte de gorduras saturadas desta população é elevada e, ainda assim, apresentam uma incidência e mortalidade devido a doenças cardiovasculares menor, quando comparada com outras populações europeias (23).

2.2. Benefícios para a saúde

Os polifenóis estão entre os compostos fitoquímicos mais presentes na dieta humana, tendo sido alvo de vários estudos graças às suas propriedades biológicas aplicáveis a múltiplas doenças. Estudos epidemiológicos demonstram que o consumo moderado e prolongado de alimentos ricos em polifenóis pode ter um papel preventivo na cancro, doenças crónicas do foro cardiovascular, neurodegenerativas, diabetes tipo 2 e obesidade (16).

Num ensaio destinado a avaliar a prevenção a longo termo dos efeitos da dieta mediterrânica, por forma a investigar a influência de alimentos ricos em polifenóis na incidência de patologias cardiovasculares, verificou-se uma redução significativa dos eventos cardíacos e da mortalidade associada a estes nos sujeitos com elevado consumo de polifenóis, particularmente catequinas, lignanos e estilbenos (24). Outro objetivo do estudo foi avaliar os efeitos dos polifenóis sobre a incidência da mortalidade em todas as causas de morte, tendo-se obtido uma redução de 37% entre os elementos em estudo que apresentava um consumo elevado de polifenóis em comparação com os elementos com baixo consumo de polifenóis (25).

A *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* reportou que o consumo de flavonóides foi associado a uma redução de 29% da mortalidade e que o consumo de flavanonas e catequinas diminui a incidência de incidentes cardiovasculares em 40-41% (26).

Os polifenóis têm sido alvo de investigação no espectro do seu impacto no metabolismo de carboidratos e prevenção da diabetes tipo 2. Aqueles demonstraram potencial inibitório sobre enzimas responsáveis pelo metabolismo dos carboidratos, tais como a α -amilase e α -glucosidase modificando a resposta glicémica pós-prandial (27).

A obesidade é considerada um dos maiores desafios para a saúde da atualidade. De acordo com dados apresentados pela *Eurostat* em 2014, 52% dos adultos na União Europeia apresentam excesso de peso (36% pré-obesos e 16% obesos). Estudos sugerem que o consumo de polifenóis como as catequinas no chá verde, antocianidinas nas amoras, resveratrol no vinho e curcumina no açafrão podem facilitar a perda de peso, devido a modificações no metabolismo lipídico (28). O consumo do sumo de amora liofilizada durante oito semanas em sujeitos, com síndrome metabólico permitiu reduzir

os seus níveis de pressão arterial e colesterol Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL) (29).

3. Mecanismos patológicos da doença de Alzheimer

3.1. Proteínas Amilóide β

A abordagem anti-amilóide apresenta-se como uma das principais estratégias exploradas para a gestão e prevenção da AD. O marcador de maior relevo nesta via patológica são as placas do péptido A β 42. Este péptido forma-se a partir da clivagem da proteína transmembranar Proteína Precursora Amilóide (APP) na via amilóide por parte da β e γ secretase, dando origem aos péptidos beta amilóide, que podem conter entre 38-43 aminoácidos - sendo o A β 42 aquele que apresenta maior propensão para formar agregados, denominados de placas amilóides (30).

Detalhando a via de processamento da APP, esta proteína pode ser clivada pelas secretases (α , β e γ) formando produtos amilóides e não amilóides (30).

Na via não amilóide a APP é clivada pela α -secretase, dando origem à Proteína Precursora Amilóide α Solúvel (sAPP α) e ao Fragmento ligado à membrana pelo terminal carboxílico 83 (CTF-83), que são clivados de seguida pela γ -secretase dando origem à p3 (A β 17–42) e ao Domínio intracelular APP (AICD). Na via amilóide a APP é clivada pela β -secretase, libertando a Proteína Precursora Amilóide β Solúvel (sAPP β) e o fragmento ligado à membrana pelo terminal carboxílico 99 (CTF-99), estes são então clivados pela γ -secretase dando origem a AICD, A β 40 e A β 42(31), tal como ilustrado na Fig. 2 .

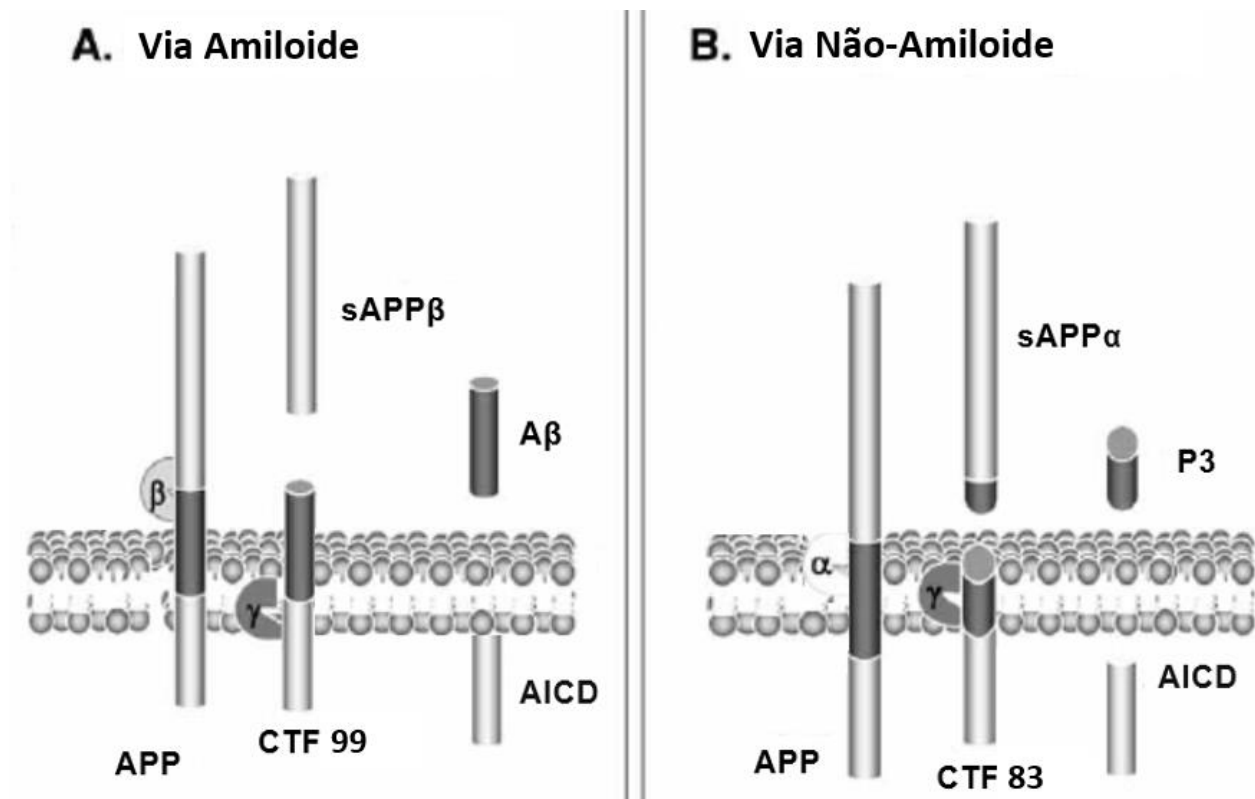


Fig. 2 Vias de processamento da APP e formação dos péptidos Aβ
A) via amilóide - APP é clivada pela β-secretase, formando a sAPPβ e o CTF-99, a γ-secretase cliva CTF-99 em AICD e Aβ 38-43. **B)** via não amilóide - APP é clivada pela α-secretase, formando sAPPα e CTF-83, a γ-secretase cliva CTF-83 em AICD e P3 (Aβ17-42). Adaptado de (32).

3.2. Formação de oligómeros de Aβ

Os péptidos Aβ apresentam predisposição para alterações estruturais, devido a não apresentarem estruturas secundárias e terciárias estáveis. Devido à sua instabilidade conformacional e a fenómenos externos (pH, temperatura, interação com outras moléculas) estes péptidos podem apresentar conformações enroladas (*folded*). Este estado conformacional apresenta uma grande propensão para sofrer fenómenos de autorreconhecimento e assim os primeiros monómeros de Aβ ligam-se, dando início à agregação de Aβ (33,34).

Após a produção dos monómeros de Aβ decorre a fase nucleação, nesta os monómeros podem sofrer interações entre si, levando à sua agregação culminando na

formação de núcleos - sendo esta designada por nucleação primária. O oligómeros que se formam durante a fase de nucleação primária são designados como oligómeros *on-pathway*. Em simultâneo, espécies derivadas de agregações iniciais podem tomar um rumo paralelo, designando-se de oligómeros *off-pathway*. Estes últimos são não tóxicos e não apresentam uma estrutura definida. No entanto, os oligómeros *on-pathway* prosseguem a sua agregação, dando forma a protofibrilas e fibrilas, durante a fase de alongação (35,36)(Fig. 3).

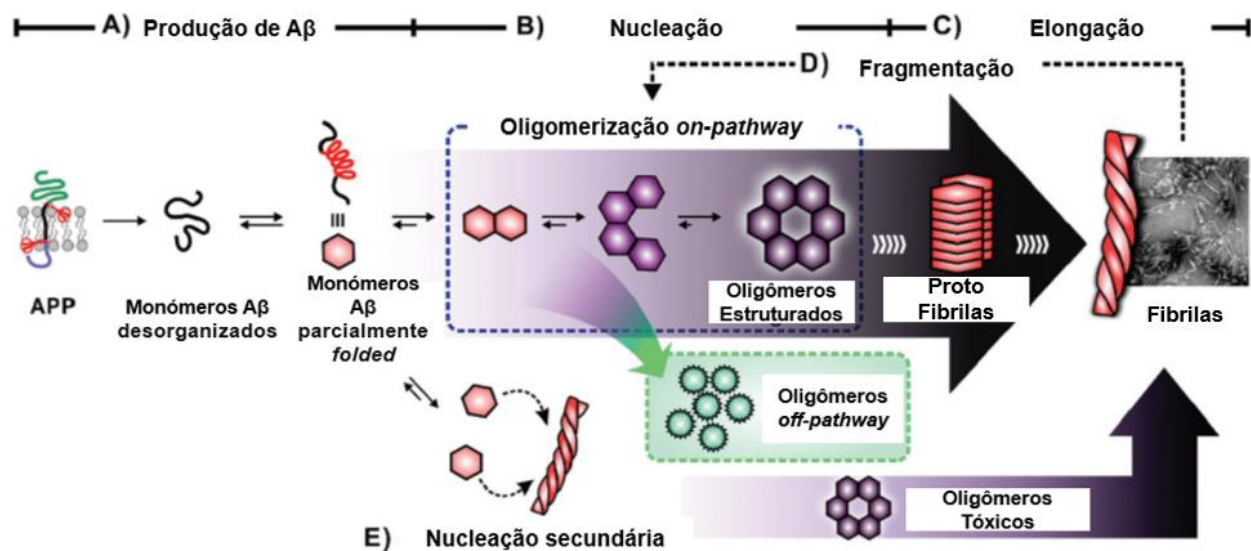


Fig. 3 Descrição esquemática da produção e agregação da Aβ
A) Produção de Aβ - Aβ é formada por clivagem sequencial da APP pela β e γ secretases, podendo assumir conformações *folded*. **B)** Nucleação - Na oligomerização *on-pathway* a Aβ forma oligómeros estruturados, paralelamente na oligomerização *off-pathway* formam-se oligómeros incapazes de adquirir uma estrutura estável tornam-se não tóxicos e não prosseguindo para alongação. **C)** Elongação - Oligómeros estruturados agregam-se dando forma a protofibrilas e fibrilas. **D)** Fragmentação – Fragmentos de fibrilas entram em contacto com monómeros originando novos oligómeros. **E)** Nucleação secundária – interação entre monómeros e fibrilas dando origem a novos oligómeros ou aumento das fibrilas. Adaptado de (37).

Ainda que inicialmente a nucleação primária ocorra devido à interação entre monómeros de Aβ, pode ainda ocorrer interação entre os monómeros e fibrilas formadas - fenómeno designado de nucleação secundária. Este processo pode levar à formação de novas fibrilhas pois no caso de fibrilhas formadas anteriormente sofrerem dissociação, os fragmentos destas resultantes podem interagir com os monómeros

existentes no meio iniciando uma nova nucleação e formação de novas fibrilhas ou aumento da dimensão destas, perpetuando assim a formação de fibrilas (38).

3.3. Proteína Tau

As proteínas tau são essenciais nas funções fisiológicas dos neurónios, sendo responsáveis pela polimerização e estabilização dos microtúbulos, atuam como facilitadores do transporte de organitos e enzimas do citoesqueleto celular e ainda pela promoção do crescimento neuronal (39).

A fosforilação destas proteínas está na génese da agregação e formação dos NFTs (Fig. 4), sendo estes um dos biomarcadores da AD. Esta fosforilação é promovida por múltiplas quinases, sendo as melhor conhecidas, até ao momento, a glicogénio sintase quinase 3 β (GSK-3 β) e a quinase 5 dependente da ciclina (CDK5) (40).

A GSK-3 β tem vindo a ser estudada, visto esta sofre um aumento da função que dá azo à hiperfosforilação da tau, sendo indicada a via PI3K/AKT/GSK-3 β como aquela que leva a este fenómeno (41). A GSK-3 β é um segundo mensageiro da Fosfatidilinositol 3-Quinase (PI3K); na presença de níveis elevados de Fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3) a PI3K é ativada, levando a que a Proteína Quinase B (AKT) fosforile a GSK-3 β que resulta na hiperfosforilação da tau (42).

No que diz respeito à CDK5, esta quinase leva à fosforilação da tau devido à ativação das proteínas p35 e p39, podendo estas ser ativadas graças a fatores neurotóxicos e ao dano neuronal (tais como: o stresse oxidativo, dano causado por doença isquémica neuronal, exposição a A β , etc) (43), levando a uma influxo de Ca²⁺ que causa a clivagem daquelas proteínas, em p25 e p 29 (respetivamente), o que por fim ativa a CDK5 a fosforilar a tau de uma forma aberrante (44).

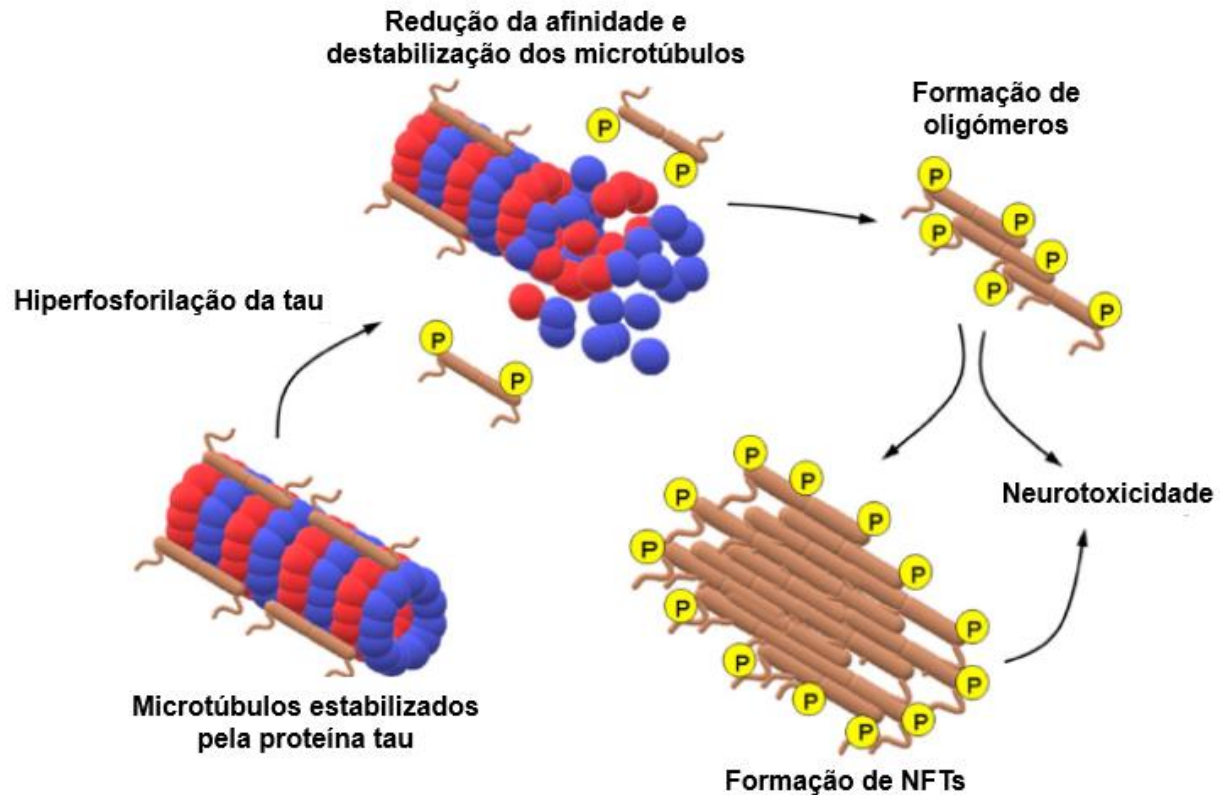


Fig. 4 Mecanismo de formação dos NFTs.

A proteína tau tem como função estabilizar os microtúbulos nos neurónios, a sua ação é regulada pela fosforilação por quinases. A hiperfosforilação da tau resulta na redução da afinidade e destabilização dos microtúbulos e oligomerização dos monómeros de tau, podendo estes agregarem-se e formarem NFTs apresentando ambas as estruturas neurotoxicidade. Adaptado de (45).

Por outro lado, a Proteína Fosfatase 2A (PP2A) tem a capacidade de inibir a fosforilação da tau, realizando a função inversa das anteriores. A sua ação foi comprovada a partir de ensaios de inibição da mesma onde foi possível reportar a indução e proliferação de tau hiperfosforilada e formação de NFTs (46).

Estas quinases não operam de forma independente, tendo mecanismos interligados que potenciam as suas ações. Assim, a CDK5 ativa a GSK-3 β por dois mecanismos. Primeiro, a CDK5 inibe a Fosfatase 1 que regula a fosforilação da GSK-3 β , levando esta a aumentar a sua ação sobre a tau (47). Segundo, a CDK5 promove a ativação dos recetores ErbB (recetor do fator de crescimento epidérmico), estimulando

a AKT, levando novamente ao aumento da atividade da GSK-3 β (48). Os mecanismos da GSK-3 β e da PP2A são sinérgicos visto a sobreexpressão de GSK-3 β levar à ativação da PP2A. Contrariamente, a inibição da PP2A, leva a um acréscimo na fosforilação realizada pela GSK-3 β (49). Conseqüentemente, é possível dizer que a desregulação desta tríade de quinases pode levar à hiperfosforilação da tau seja por ação direta ou por possível interação com o mecanismo de outras quinases (40).

Por fim, o mecanismo de formação das NFTs deve-se em grande parte ao fenômeno de hiperfosforilação da tau. A tau hiperfosforilada perde a capacidade de se ligar aos microtúbulos do citoesqueleto celular. Por fim, a tau hiperfosforilada livre sofre oligomerização acabando os oligômeros por se agregarem formando os NFTs(50).

3.4. Stresse oxidativo

O stresse oxidativo tem um papel fundamental na progressão da AD. As espécies reativas de oxigênio (ROS) são altamente instáveis e reativas podendo participar em reações redox, quer como oxidantes quer como redutores, graças à presença de um elétron desemparelhado (51). Os radicais livres podem ser formados a partir de processos metabólicos ou de fatores externos, como toxinas, radiação, etc. Assim, o stresse oxidativo contribui para a progressão da AD de três formas principais: oxidação de macromoléculas; potencial redox metálico e disfunção mitocondrial (**Erro! A origem da referência não foi encontrada.**), tendo todos eles a capacidade de afetar a homeostasia celular dos ROS e influenciar a formação de A β e Tau (45).



Fig. 5 Papel do Stresse oxidativo na AD
 O stresse oxidativo contribui para a AD por causar disfunção mitocondrial, oxidação de macromoléculas e pelo potencial redox dos íons metálicos, levando a um aumento da fosforilação da tau e da agregação de A β . Adaptado de (45)

3.4.1. Oxidação de macromoléculas

A peroxidação lipídica, leva ao dano celular oxidativo que acelera o processo de envelhecimento em múltiplas doenças crónicas como a diabetes, cancro, doenças cardíacas e neurodegenerativas como o Parkinson e AD (52).

A peroxidação das ligações duplas de lípidos polinsaturados resulta na formação de produtos de degradação extremamente reativos como o 4-hidroxi-2-nonenal (HNE) e o, malondialdeído, estas são capazes de estimular a formação de tau hiperfosforilada e a sinalização Ca^{2+} intracelular (53). De facto, a modificação lipídica pelos ROS e a geração de HNE foram registadas em neurónios contendo NFTs (54).

Os ROS demonstraram a capacidade de acelerar a oxidação de proteínas glicadas, formadas a partir da reação entre monossacarídeos e proteínas (55). Estes

produtos finais de glicação avançada (AGEs) são neurotóxicos e pró-inflamatórios, podendo ligar-se ao receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE) levando à libertação de mediadores inflamatórios e aumentando o dano neuronal (56). A tau tem a capacidade de ser glicada e se tornar em AGEs, inibido assim a sua capacidade de se ligar aos microtúbulos e contribuindo para a sua agregação. De forma semelhante, foi comprovada a formação de AGE a partir de A β induzindo a agregação deste último (57).

A atividade da β -secretase encontra-se aumentada na presença de biomarcadores oxidativos, como a HNE e a ainda pela ligação da AGE aos RAGE. A ligação da AGE aos RAGEs também induz a fosforilação da tau via ativação do GSK-3 β (58).

Os A β oligómeros podem atuar nos recetores do glutamato N-metil-D-aspartato (NMDAR), causando o influxo de Ca²⁺ que leva à ativação de por exemplo, a GSK-3 β , resultando assim num aumento da fosforilação da tau. O aumento de tau hiperfosforilada livre pode levar a que esta se ligue à quinase Fyn, o que promove uma mobilização para a espinha sináptica neuronal onde, atuando em conjunto com a A β , resulta numa diminuição dos NMDARs, e conseqüente perda de função sináptica e morte neuronal (59). O stresse oxidativo produz assim um ciclo que aumenta a produção de ROS, a agregação de A β e fosforilação da tau ao qual, por sua vez, induz o stresse oxidativo. Em suma, esta cascata de acontecimentos leva a degeneração neuronal, tornando um fator clínico crucial na AD.

3.4.2.Potencial redox dos iões metálicos

Iões metálicos como cobre, zinco e ferro estão envolvidos nas funções de metaloproteínas e processos neuronais. A homeostase dos iões metálicos encontra-se desregulada durante a AD, podendo os valores de Cu²⁺ e Zn²⁺ chegar a atingir

concentrações três vezes superiores ao normal (60). Estes iões tem a capacidade de se ligar ao terminal N do A β onde podem sofrer reações redox, gerando ROS. A ligação dos iões metálicos aos monómeros de A β facilita a sua agregação patrocinando a formação de oligómeros (61). Igualmente, foi comprovado que os iões metálicos têm a capacidade de interagir com as proteínas tau. O Zn²⁺ tem a capacidade de se ligar à tau e promover a sua fosforilação. Foi ainda demonstrado que concentrações na ordem dos micromoles de Zn²⁺ induzem e aceleraram a fibrilação da tau por via do aumento da atividade da GSK-3 β e inibição da PP2A (62). O Fe³⁺ pode ligar-se a monómeros de tau, levando à agregação destes. A acumulação de Fe³⁺ nos NFTs leva estes a sofrer reações de Fenton, gerando ROS (63).

3.4.3. Disfunção mitocondrial

As mitocôndrias possuem mecanismos de defesa contra o stresse oxidativo, por exemplo a enzima citocromo C oxidase (COX). No entanto. Esta enzima encontra-se diminuída em pacientes com AD (64). A acumulação de oligómeros A β tem a capacidade de desregular a cadeia de transporte de eletrões e por consequência levar à produção de mais ROS. Este facto leva a que se crie um ciclo vicioso de produção de ROS, resultando no agravamento da AD. O transporte mitocondrial axonal fica desregulado devido à dissociação da tau nos microtúbulos, contribuindo também para o stresse oxidativo no neurónio (64).

3.5. Neuroinflamação na AD

A neuroinflamação é principalmente desencadeada pela ativação da microglia e dos astrócitos. No cérebro saudável a microglia não produz moléculas pró-inflamatórias, mas em situações patológicas ou após trauma a microglia pode ser ativada e produzir

moléculas pró-inflamatórias (Fig. 6) (65). Na AD é possível encontrar níveis elevados de citocinas como a interleucina 1 α (IL-1 α), interleucina 1 β (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral α (TNF- α) (66).

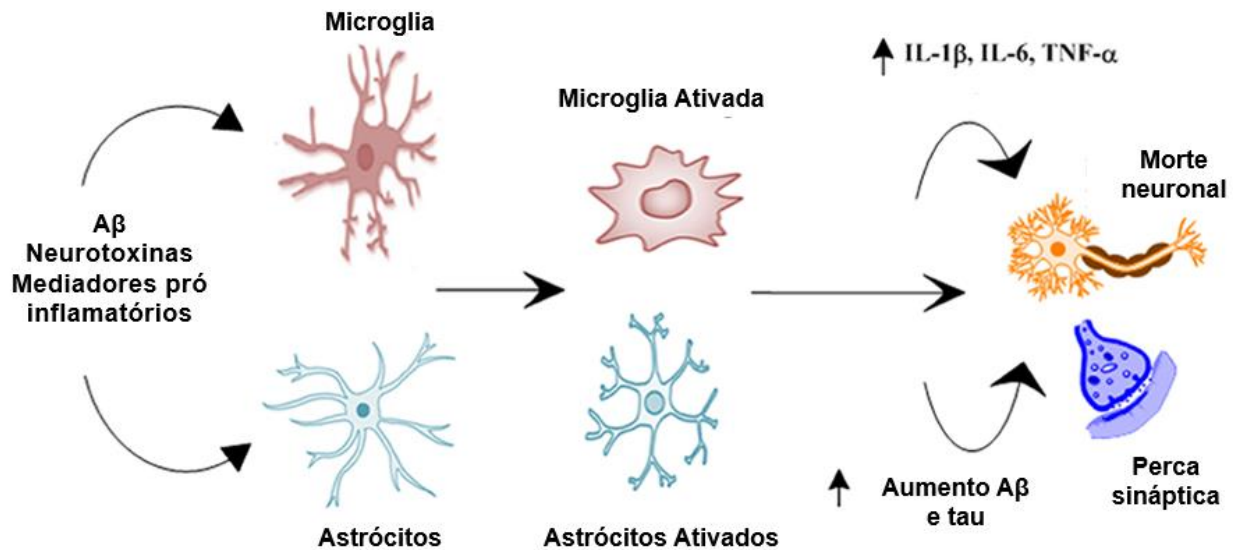


Fig. 6 Representação esquemática do papel dos astrócitos e microglia na AD. Múltiplos estímulos como A β , neurotoxinas e mediadores inflamatórios ativam a microglia e os astrócitos. A ativação das células da glia leva a produção de citocinas pró inflamatórias e agregação intracelular de A β e tau resultando na perda sináptica e morte neuronal. Adaptado de (67).

A produção de citocinas no sistema nervoso central (CNS), é parcialmente mediada pela A β e acompanhada pela produção de ROS (68). A IL-1 β desempenha um papel central no desenvolvimento da AD, sendo esta produzida pelos astrócitos, microglia e neurónios (69). Nos astrócitos os níveis de IL-1 β demonstraram-se elevados na presença de A β (70) tendo a IL-1 β a capacidade de induzir à produção de A β por via do aumento de produção de APP (71).

Por sua vez a IL-1 β ativa os astrócitos e a microglia, levando a libertação de IL-1 β e IL-6, contribuindo para a neurotoxicidade por ativação inflamatória (72). Nas células da glia o IL-1 β ativa o fator nuclear kappa B (NF- κ B) aumentando a produção de citocinas. Nos neurónios a IL-1 β tem a capacidade de ativar a proteína quinase ativada

por mitogénios (MAPK) levando ao acréscimo da secreção da APP o que culmina na formação de A β (73). Para, além do acréscimo de produção da APP, a via das MAPK apresenta a capacidade de induzir a fosforilação da tau o que, pelo mecanismo previamente explanado nesta monografia leva a produção NFTs e agravamento da AD, tendo esta propriedade sido comprovada *in vitro* e *in vivo* (74).

Por fim no que respeita a IL-6, esta é produzida pela microglia, astrócitos e células neuronais, tendo a capacidade de potenciar a resposta inflamatória iniciada pela IL-1 β (74).

3.5.1. Astrócitos na AD

Os astrócitos constituem 20-50% do volume do cérebro humano, tendo múltiplas funções entre as quais a regulação dos iões extracelulares, pH, osmolaridade, bem como metabolização e eliminação de neurotransmissores. Cada astrócito pode estabelecer ligações com cerca de cem mil sinapses neuronais (75).

O neurotransmissor glutamato, quando em excesso, tem a capacidade de induzir a excitotoxicidade dos neurónios com conseqüente morte neuronal. Esta sobreprodução de glutamato é observada, em condições inflamatórias. Os astrócitos, entre as suas ações neuroprotetoras, possuem a capacidade de converter o glutamato em glutamina por forma a impedir a sua toxicidade. A A β diminui a captação do glutamato pelos astrócitos e induz a MAPK (76). Ainda que os astrócitos apresentem uma função essencial na eliminação e degradação da A β (77), estes também podem ser uma fonte da mesma devido a sobreexpressão da β -secretase em condições de stresse (78). Assim, os astrócitos em contacto com as placas amilóides tanto promovem a neurotoxicidade como contribuem para a sua eliminação (79).

Os astrócitos contribuem ativamente para a resposta inflamatória, na condição de resposta a agressão ao CNS por via da astrogliose reativa, tendo sido esta já identificada como um marco patológico inicial da AD, embora ainda não seja compreendido se este fenómeno acontece por resposta à acumulação de placas amilóides ou da morte neuronal (80). Os astrócitos reativos apresentam a capacidade de produzir citocinas como a TNF- α , interferão- γ e interleucinas. Por fim as citocinas TNF- α e interferão- γ apresentam a capacidade de induzir a produção de A β (80).

4. Estratégias terapêuticas e Polifenóis

4.1. Modulação de secretases

4.1.1. Polifenóis como ativadores da α -secretase

Múltiplos membros da família das desintegrinas e metaloproteínases (ADAM) tem sido apresentado como ativadores da ação α -secretase especificamente a ADAM 9,10,17 tendo a ADAM10 a maior atividade *in vivo*. Assim, o aumento de atividade da ADAM 10 constitui um alvo terapêutico a considerar no tratamento da AD. (81)

A epigallocatequina-3-galato (EGCG) e os florotaninos demonstraram a capacidade de aumentar a expressão de sAPP α a partir da ativação da α -secretase, favorecendo a neuroprotecção, levando a uma diminuição da produção de A β (81).

A curcumina demonstrou capacidade em induzir a ativação da ADAM10, a qual, em conjugação com os aminoácidos hidrofóbicos favoreceu a expressão de sAPP α (82).

4.1.2. Polifenóis inibidores da β -secretase

A β -secretase é o fator limitante na formação de $A\beta$, visto esta ser a enzima que converte a APP em $A\beta$. A curcumina foi alvo de estudo neste aspeto, tendo apresentado ação inibitória sobre a β -secretase, sendo correlacionado o nível de atividade com a quantidade de grupos metoxi na estrutura dos curcuminóides (curcumina > demetoxicurcumina > bismetoxicurcumina) (83).

O resveratrol e a EGCG foram também estudados no âmbito da inibição da β -secretase não tendo apresentado ação sobre a mesma; ainda assim estudos conduzidos com a administração concomitante de EGCG e ácido ferúlico demonstraram que a combinação destas moléculas tem maior capacidade inibitória na ação da β -secretase, do que administração isolada destes compostos (84). Isto permite teorizar que a toma combinada de EGCG e curcumina poderá apresentar melhores resultados.

4.2. Inibição da toxicidade $A\beta$

4.2.1. Eliminação dos monómeros de $A\beta$

Múltiplos estudos denotam a capacidade do resveratrol para induzir a eliminação dos monómeros de $A\beta$ nas células neuronais. O mecanismo de eliminação de $A\beta$ ainda não é completamente compreendido ainda que vários tenham sido propostos.

Algumas das possibilidades descritas passam pela ativação da Proteína 5'-monofosfato-adenosina quinase ativada (AMPK) que induz a inibição da alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) resultando na autofagia e eliminação lisossomal da $A\beta$ (85). Foi também proposto que o resveratrol poderá promover a eliminação de $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$ a partir do proteossoma (64) e ainda que o resveratrol poderá levar a um aumento da expressão da enzima degradadora de insulina (IDE) no

hipocampo. A proposta de ação conjunta entre o resveratrol e a IDE apresenta duas possibilidades mecânicas: primeiro, o resveratrol aumentaria os locais de clivagem da A β : segundo, o resveratrol facilitaria a degradação de A β em fragmentos mais reduzidos durante a degradação via IDE (86).

No que respeita à primeira possibilidade foi reportado que, em contraste com o processo de clivagem da A β descrito acima que ocorre em dois locais de clivagem, na presença de resveratrol ocorria uma terceira clivagem na região de interação hidrofóbica entre monómeros que apresentam relevância biológica na estabilização da estrutura das fibrilas A β (87). No que toca à segunda possibilidade, esta é também consideravelmente relevante pois um maior nível de fragmentação dos monómeros de A β permite diminuir a possibilidade de agregação dos mesmos (88).

4.2.2. Conversão de oligómeros em formas não tóxicas

A EGCG apresentou capacidade de interferir na formação de oligómeros de A β , devido à diminuição da capacidade dos monómeros estabelecerem ligações entre si e levando estes a seguir a via de oligomerização *off-pathway*, a qual resulta na formação de compostos não apresentando capacidade tóxica. A EGCG demonstrou também a capacidade de interferir na aptidão dos monómeros estabelecerem ligações com os oligómeros já formados, impossibilitando assim a segunda fase de nucleação oligomérica (89).

O resveratrol apesar de não demonstra capacidade em inibir diretamente a oligomerização (90), apresentou resultados promissores onde manteve os oligómeros formados na sua presença com pesos moleculares baixos, por via de interferir na ligação N terminal da A β , permitindo extrapolar que esta poderá ter uma função primordial na sua formação (88).

4.3. Modulação da hiperfosforilação da tau

4.3.1. Inibição da GSK-3 β

O resveratrol demonstrou capacidade inibitória sobre a hiperfosforilação da tau induzida por formaldeído de forma dose dependente. Além do mais mostrou capacidade inibitória sobre a atividade da GSK-3 β , em ratos SAMP8, num modelo neuropatológico de demência e envelhecimento neuronal acelerado (91). A curcumina apresentou a capacidade de inibir a hiperfosforilação da tau pelo mecanismo AKT/GSK-3 β (92). Por último, a quercetina demonstrou a capacidade de prevenir o stresse oxidativo e a hiperfosforilação por via da inibição do mecanismo PI3K/AKT/GSK-3 β (93).

4.3.2. Aumento da Atividade da PP2A

O resveratrol exibiu a capacidade de aumentar significativamente a atividade da PP2A, este resultado deve-se ao facto de o resveratrol diminuir a expressão da Proteína Ubiquitina E3 Ligase Midline-1 (MID1) que facilita a degradação da subunidade catalítica da PP2A (90).

4.3.3. Aumento da eliminação de tau Hiperfosforilada

A EGCG e a curcumina demonstraram a capacidade de facilitar a eliminação da tau hiperfosforilada. A EGCG alcançou esta redução por aumento da expressão do Ácido Ribonucleico mensageiro (mRNA) de duas proteínas de autofagia, NDP52 e p62 (94). No que respeita à curcumina esta demonstrou a capacidade de elevar os níveis da proteína de choque térmico 70 e 90, proteínas envolvidas na eliminação dos dímeros de tau hiperfosforilada (95).

4.4. Stresse oxidativo

A curcumina apresenta propriedades antioxidantes devido à presença de um grupo dicetona na sua estrutura e dos seus grupos fenólicos, o que lhe confere a capacidade de resgate de radicais livres (96). Estas propriedades foram confirmadas em estudos em ratos, onde a produção de ROS foi estimulada através de ácido ocadaíco. Ainda, recentemente foi possível observar redução do stresse oxidativo em macrófagos. Em 2012 foi conduzido um estudo, *double-blinded*, controlado com placebo e com a administração oral de 2 ou 4 g de curcumina durante 24 semanas para examinar as alterações em testes clínicos, e na Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer - Subescala Cognitiva. Ainda que a curcumina tenha sido bem tolerada, não existiram diferenças relevantes entre os grupos placebo e com administração de curcumina. De qualquer forma foi reportado que a concentração de curcumina administrada foi consideravelmente baixa (7.32 ng/mL no plasma), sugerindo que as limitações deste estudo possam passar pela biodisponibilidade, tornando a veiculação de estratégias de *delivery*, um área relevante a explorar (97).

Outros compostos como os flavonóides e ácido rosmarínico têm sido estudados. Os flavonóides devido às suas propriedades de eliminação de ROS, quelação metálica e de interferirem nas vias de transdução de sinais nervosos, podem ter um maior impacto terapêutico (protetor) nas fases iniciais da doença, enquanto em fases mais tardias poderão ser benéficos na melhoria cognitiva (98).

O resveratrol tem igualmente elevadas capacidades de eliminação de ROS. Este demonstrou reduzir a peroxidação lipídica e melhoria da capacidade cognitiva, de ratos com indução AD pela colchicina (99).

A eliminação de ROS é também característica da quercetina que apresenta capacidade anti amiloidogénica, inibido a formação de oligómeros A β *in vivo* (100). Por sua vez, o ácido rosmarínico evidencia-se por mitigar o dano gerado pelo stresse oxidativo induzido pela A β , através de redução da formação de ROS e da tau hiperfosforilada (101).

4.5. Neuroinflamação

A neuroinflamação na AD encontra-se associada aos aumentos de citocinas entre as quais a IL-1 β , IL-6, e TNF- α (102).

Na Tabela 1 estão apresentados vários estudos que descrevem o efeito dos polifenóis (extrato de *curcuma longa* - curcumina; extrato de romã - antocianinas; extrato de chá verde - catequinas; pó de uva - resveratrol) sobre marcadores inflamatórios.

Nutracêutico	Duração do tratamento	Citoquinas inflamatórias	Referência
Extrato de <i>curcuma longa</i>	120 dias	↓IL-1 β	(103)
Pó de uva	4 semanas	↓IL-6	(104)
Extrato de chá verde	3 meses	↓TNF- α	(105)
	7 meses	↓TNF- α	(106)
Extrato de romã	30 dias	↓TNF- α	(102)

Tabela 1. Efeitos de extratos contendo polifenóis nos marcadores inflamatórios

Os polifenóis demonstram resultados promissores na gestão de eventos inflamatórios tendo demonstrado redução dos marcadores característicos da inflamação em múltiplos estudos.

4.5.1. Inibição da NF- κ B

O mecanismo de neuroprotecção dos polifenóis referente à inflamação tem sido associado à inibição da NF- κ B nos astrócitos e na microglia (107).

A curcumina demonstrou capacidade para reduzir a ativação dos astrócitos e da microglia, tal como a produção de citocinas pró-inflamatórias e inibir a via do NF- κ B. Ainda assim, aquela manifestou baixa biodisponibilidade, o que apresenta uma complicação para a aplicabilidade clínica da mesma (108). Por forma a contornar esta dificuldade foi testada a veiculação da curcumina em nanopartículas, tendo demonstrado resultados promissores (109).

Tal como a curcumina, o resveratrol apresentou a capacidade de diminuir a neuroinflamação devido a redução da atividade do NF- κ B (110).

5. Conclusão

A presente monografia teve como objetivo principal resumir os mecanismos patológicos subjacentes à AD e ação dos polifenóis alimentares sobre tais mecanismos.

A AD é uma patologia altamente complexa envolvendo múltiplos mecanismos patológicos que não estão completamente esclarecidos, apesar de estarem intimamente interligados. A AD tem uma terapêutica farmacológica altamente limitada e com a capacidade de apenas reduzir a sintomatologia da doença, sem propriedades curativas. Este facto revela a necessidade de desenvolver estratégias multifatoriais com ação nos mecanismos patológicos.

Como tal, os polifenóis apresentam-se como uma abordagem terapêutica atrativa. As suas propriedades de modulação da secretases da A β , inibição da toxicidade da A β ,

inibição da hiperfosforilação da tau, antioxidantes e anti-inflamatórias, denotam a abrangência de atividade dos polifenóis sobre a AD. Associado a esta abrangência, a facilidade de administração, via alimentar ou como nutracêuticos, parece tornar esta abordagem bastante promissora.

No entanto, apesar dos benefícios descritos dos polifenóis, os mecanismos moleculares de atuação não se encontram ainda completamente esclarecidos. Para além disso, grande parte destes compostos fenólicos tem uma baixa biodisponibilidade, o que poderá constituir uma importante limitação à sua utilização e eficácia no contexto das doenças neurodegenerativas. É necessário, pois, continuar a apostar na investigação, estudar meios de combater estas limitações, podendo passar, por exemplo, pelo *design* de sistemas de veiculação destes compostos.

6. Bibliografia

1. Oboudiyat C, Glazer H, Isaacson RS, Seifan A, Greer C. Alzheimer ' s Disease. *Semin Neurol.* 2013;33:313–29.
2. Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. Alzheimer's Disease- The Challenge of the Second Century. *Sci Transl Med.* 2011;(77):77.
3. Sharma P, Srivastava P, Seth A, Tripathi PN, Banerjee AG, Shrivastava SK. Comprehensive review of mechanisms of pathogenesis involved in Alzheimer's disease and potential therapeutic strategies. *Prog Neurobiol.* 2019;174:53–89.
4. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7:280–92.
5. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2011;377:1019–31.
6. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group* under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer's disease. *Neurology.* 1984;34:939–44.
7. Mantzavinos V, Alexiou A. Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. *Curr Alzheimer Res.* 2017;14:1149–54.
8. Atri A. Current and Future Treatments in Alzheimer's Disease. *Semin Neurol.* 2019;39:227–40.
9. Polverino de Laureto P, Palazzi L, Acquasaliente L. Polyphenols as Potential Therapeutic

Drugs in Neurodegeneration. IntechOpen. 2019;

10. Aquilano K, Baldelli S, Rotilio G, Ciriolo MR. Role of nitric oxide synthases in Parkinson's disease: a review on the antioxidant and anti-inflammatory activity of polyphenols. *Neurochem Res.* 2008;33:2416–26.
11. Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, Letenneur L, Commenges D, Salamon R, et al. Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neurol (Paris).* 1997;153:185–92.
12. Truelsen T, Thudium D, Grønbaek M. Amount and type of alcohol and risk of dementia: the Copenhagen City Heart Study. *Neurology.* 2002;59:1313–9.
13. Rossi L, Mazzitelli S, Arciello M, Capo CR, Rotilio G. Benefits from dietary polyphenols for brain aging and Alzheimer's disease. *Neurochem Res.* 2008;33:2390–400.
14. Ng T-P, Chiam P-C, Lee T, Chua H-C, Lim L, Kua E-H. Curry consumption and cognitive function in the elderly. *Am J Epidemiol.* 2006;164:898–906.
15. Del Rio D, Rodriguez-Mateos A, Spencer JPE, Tognolini M, Borges G, Crozier A. Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxid Redox Signal.* 2013;18:1818–92.
16. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:727–47.
17. Tsao R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients.* 2010;2:1231–46.
18. Evans M. Bioavailability of Citrus Polymethoxylated Flavones and Their Biological Role in Metabolic Syndrome and Hyperlipidemia. In 2012. p. Ch. 14.
19. Messina M. Soy foods, isoflavones, and the health of postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2014;100:423S-430S.

20. Riaz M, M Z, Saad B. Anthocyanins and Human Health: Biomolecular and therapeutic aspects. 2016.
21. Mena P, Domínguez-Perles R, Gironés-Vilaplana A, Baenas N, García-Viguera C, Villaño D. Flavan-3-ols, anthocyanins, and inflammation. *IUBMB Life*. 2014;66:745–58.
22. Aehle E, Müller U, Eklund PC, Willför SM, Sippl W, Dräger B. Lignans as food constituents with estrogen and antiestrogen activity. *Phytochemistry*. 2011;72:2396–405.
23. Haminiuk CWI, Maciel GM, Plata-Oviedo MS V, Peralta RM. Phenolic compounds in fruits – an overview. *Int J food Sci & Technol*. 2012;47:2023—2044.
24. Tresserra-Rimbau A, Rimm EB, Medina-Remón A, Martínez-González MA, de la Torre R, Corella D, et al. Inverse association between habitual polyphenol intake and incidence of cardiovascular events in the PREDIMED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:639–47.
25. Tresserra-Rimbau A, Rimm EB, Medina-Remón A, Martínez-González MA, López-Sabater MC, Covas MI, et al. Polyphenol intake and mortality risk: a re-analysis of the PREDIMED trial. *BMC Med*. 2014;12:77.
26. Zamora-Ros R, Jiménez C, Cleries R, Agudo A, Sánchez M-J, Sánchez-Cantalejo E, et al. Dietary flavonoid and lignan intake and mortality in a Spanish cohort. *Epidemiology*. 2013;24:726–33.
27. Kim Y, Keogh JB, Clifton PM. Polyphenols and Glycemic Control. *Nutrients*. 2016 Jan;8:17.
28. Meydani M, Hasan ST. Dietary polyphenols and obesity. *Nutrients*. 2010;2:737–51.
29. Basu A, Du M, Leyva MJ, Sanchez K, Betts NM, Wu M, et al. Blueberries decrease cardiovascular risk factors in obese men and women with metabolic syndrome. *J Nutr*. 2010;140:1582–7.

30. Hardy J, Selkoe DJ, Hardy J, Selkoe DJ. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer Progress and Problems on the Road to. *Science* (80-). 2002;297:353–6.
31. Klein WL. ADDLs & protofibrils — the missing links ? *Neurobiol Aging*. 2002;23:231–3.
32. Bastianetto S, Krantic S, Quirion R. Polyphenols as Potential Inhibitors of Amyloid Aggregation and Toxicity : Possible Significance to Alzheimer ' s Disease. *Mini-Reviews Med Chem*. 2008;8:429–35.
33. Chiti F, Dobson CM. Protein Misfolding , Functional Amyloid , and Human Disease. *Annu Rev Biochem*. 2006;75:333–66.
34. Miller Y, Ma B, Nussinov R. Polymorphism in Alzheimer A Amyloid Organization Reflects Conformational Selection in a Rugged Energy Landscape. *Chem Rev*. 2010;110:4820–38.
35. Ehrnhoefer DE, Bieschke J, Boeddrich A, Herbst M, Masino L, Lurz R, et al. EGCG redirects amyloidogenic polypeptides into unstructured, off-pathway oligomers. *Nat Struct Mol Biol*. 2008;15:558–66.
36. Dear AJ, Meisl G, Michaels TCT, Kjaergaard M, Linse S, Knowles TPJ. Identification of on- and off-pathway oligomers in amyloid fibril formation. *Chem Sci*. 2020;11:6236–47.
37. Lee SJC, Nam E, Lee HJ, Savelieff MG, Lim MH. Towards an understanding of amyloid- β oligomers: Characterization, toxicity mechanisms, and inhibitors. *Chemical Society Reviews*. 2017. p. 310–23.
38. Cohen SIA, Linse S, Luheshi LM, Hellstrand E, White DA, Rajah L, et al. Proliferation of amyloid- β 42 aggregates occurs through a secondary nucleation mechanism. 2013;110:1–6.
39. Takashima A. Tauopathies and tau oligomers. *J Alzheimers Dis*. 2013;37:565–8.

40. Gao Y, Tan L, Yu J-T, Tan L. Tau in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Curr Alzheimer Res.* 2018;15:283–300.
41. Kitagishi Y, Nakanishi A, Ogura Y, Matsuda S. Dietary regulation of PI3K/AKT/GSK-3 β pathway in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther.* 2014;6:1–7.
42. Howes AL, Arthur JF, Zhang T, Miyamoto S, Adams JW, Dorn GW, et al. Akt-mediated cardiomyocyte survival pathways are compromised by G α q-induced phosphoinositide 4,5-bisphosphate depletion. *J Biol Chem.* 2003;278:40343–51.
43. Noble W, Olm V, Takata K, Casey E, Meyerson J, Gaynor K, et al. Cdk5 Is a Key Factor in Tau Aggregation and Tangle Formation In Vivo as candidates in pathogenic tau phosphorylation. The activity of cdk5 is regulated by its binding with neuron- specific activator proteins p35, p25, and p39. Cleavage. *Neuron.* 2003;38:555–65.
44. Kumar P, Jha NK, Jha SK, Ramani K, Ambasta RK. Tau phosphorylation, molecular chaperones, and ubiquitin E3 Ligase: Clinical relevance in Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis.* 2015;43:341–61.
45. Cassidy L, Fernandez F, Johnson JB, Naiker M, Owoola AG, Broszczak DA. Oxidative stress in alzheimer's disease: A review on emergent natural polyphenolic therapeutics. *Complement Ther Med.* 2020;49:102294.
46. Chaalal A, Poirier R, Blum D, Gillet B, Le Blanc P, Basquin M, et al. PTU-induced hypothyroidism in rats leads to several early neuropathological signs of Alzheimer's disease in the hippocampus and spatial memory impairments. *Hippocampus.* 2014;24:1381–93.
47. Kimura T, Ishiguro K, Hisanaga SI. Physiological and pathological phosphorylation of tau by Cdk5. *Front Mol Neurosci.* 2014;7:1–10.
48. Castro-Alvarez JF, Uribe-Arias A, Raigoza DM, Cardona-Gómez GP. Cyclin-dependent

- kinase 5, a node protein in diminished tauopathy: A systems biology approach. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:1–13.
49. Jiao B, Liu X, Zhou L, Wang MH, Zhou Y, Xiao T, et al. Polygenic analysis of late-onset Alzheimer's disease from mainland China. *PLoS One.* 2015;10:1–10.
 50. Jouanne M, Rault S, Voisin-Chiret AS. Tau protein aggregation in Alzheimer's disease: An attractive target for the development of novel therapeutic agents. *Eur J Med Chem.* 2017;139:153–67.
 51. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev.* 2010;4:118–26.
 52. Al-Abd NM, Mohamed Nor Z, Mansor M, Azhar F, Hasan MS, Kassim M. Antioxidant, antibacterial activity, and phytochemical characterization of *Melaleuca cajuputi* extract. *BMC Complement Altern Med.* 2015;15:1–13.
 53. Tamagno E, Robino G, Obbili A, Bardini P, Aragno M, Parola M, et al. H₂O₂ and 4-hydroxynonenal mediate amyloid β -induced neuronal apoptosis by activating JNKs and p38MAPK. *Exp Neurol.* 2003;180:144–55.
 54. Sayre LM, Zelasko DA, Harris PLR, Perry G, Salomon RG, Smith MA. 4-Hydroxynonenal-derived advanced lipid peroxidation end products are increased in Alzheimer's disease. *J Neurochem.* 1997;68:2092–7.
 55. Münch G, Cunningham AM, Riederer P, Braak E. Advanced glycation endproducts are associated with Hirano bodies in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 1998;796:307–10.
 56. Wong A, Lüth HJ, Deuther-Conrad W, Dukic-Stefanovic S, Gasic-Milenkovic J, Arendt T, et al. Advanced glycation endproducts co-localize with inducible nitric oxide synthase in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2001;920:32–40.
 57. González C, Farías G, Maccioni RB. Modification of tau to an Alzheimer's type protein

interferes with its interaction with microtubules. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 1998;44:1117–27.

58. Cai Z, Liu N, Wang C, Qin B, Zhou Y, Xiao M, et al. Role of RAGE in Alzheimer's Disease. *Cell Mol Neurobiol*. 2016;36:483–95.
59. Parsons MP, Raymond LA. Extrasynaptic NMDA receptor involvement in central nervous system disorders. *Neuron*. 2014;82:279–93.
60. Kozłowski H, Luczkowski M, Remelli M, Valensin D. Copper, zinc and iron in neurodegenerative diseases (Alzheimer's, Parkinson's and prion diseases). *Coord Chem Rev*. 2012;256:2129–41.
61. Cristóvão JS, Santos R, Gomes CM. Metals and Neuronal Metal Binding Proteins Implicated in Alzheimer's Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:9812178.
62. Mo ZY, Zhu YZ, Zhu HL, Fan JB, Chen J, Liang Y. Low micromolar zinc accelerates the fibrillization of human Tau via bridging of Cys-291 and Cys-322. *J Biol Chem*. 2009;284:34648–57.
63. Smith MA, Harris PLR, Sayre LM, Perry G. Iron accumulation in Alzheimer disease is a source of redox-generated free radicals. *Proc Natl Acad Sci*. 1997;94:9866 LP – 9868.
64. Reddy PH. Amyloid precursor protein-mediated free radicals and oxidative damage: Implications for the development and progression of Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2006;96:1–13.
65. Yucesoy B, Peila R, White LR, Wu KM, Johnson VJ, Kashon ML, et al. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with dementia in a community-based sample: The Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging*. 2006;27:211–7.
66. Singhal G, Jaehne E, Corrigan F, Toben C, Baune B. Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: A focused review. *Neuroendocr Sci*.

2014;8:315.

67. Shal B, Ding W, Ali H, Kim YS, Khan S. Anti-neuroinflammatory potential of natural products in attenuation of Alzheimer's disease. *Front Pharmacol.* 2018;9(MAY).
68. Kawaguchi Y. IL-1 α gene expression and protein production by fibroblasts from patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol.* 1994;97:445–50.
69. Medeiros R, LaFerla FM. Astrocytes: Conductors of the Alzheimer disease neuroinflammatory symphony. *Exp Neurol.* 2013;239:133–8.
70. Wyss-Coray T. Inflammation in Alzheimer disease: Driving force, bystander or beneficial response? *Nat Med.* 2006;12:1005–15.
71. Griffin WST, Liu L, Li Y, Mrak RE, Barger SW. Interleukin-1 mediates Alzheimer and Lewy body pathologies. *J Neuroinflammation.* 2006;3:1–9.
72. Liu L, Chan C. The role of inflammasome in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev.* 2014;15:6–15.
73. Solito E, Sastre M. Microglia Function in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Pharmacology.* 2012. p. 14.
74. E. G, Gonzalez J, Capani F, Morales L. Role of Astrocytes in Neurodegenerative Diseases. *Neurodegener Dis - Process Prev Prot Monit.* 2011;
75. Markiewicz I, Lukomska B. The role of astrocytes in the physiology and pathology of the central nervous system. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2006;66:343–58.
76. Vesce S, Rossi D, Brambilla L, Volterra A. Glutamate release from astrocytes in physiological conditions and in neurodegenerative disorders characterized by neuroinflammation. *Int Rev Neurobiol.* 2007;82:57–71.
77. Li C, Zhao R, Gao K, Wei Z, Yin MY, Lau LT, et al. Astrocytes: implications for

- neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2011;8:67–80.
78. Rossner S, Lange-Dohna C, Zeitschel U, Perez-Polo JR. Alzheimer's disease beta-secretase BACE1 is not a neuron-specific enzyme. *J Neurochem.* 2005;92:226—234.
79. Mandrekar-Colucci S, Landreth GE. Microglia and inflammation in Alzheimer's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2010;9:156–67.
80. Liu L, Martin R, Chan C. Palmitate-activated astrocytes via serine palmitoyltransferase increase BACE1 in primary neurons by sphingomyelinases. *Neurobiol Aging.* 2013;34:540–50.
81. Rezai-Zadeh K, Shytle D, Sun N, Mori T, Hou H, Jeanniton D, et al. Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) modulates amyloid precursor protein cleavage and reduces cerebral amyloidosis in Alzheimer transgenic mice. *J Neurosci.* 2005;25:8807–14.
82. Narasingapa RB, Jargaval MR, Pullabhatla S, Htoo HH, Rao JKS, Hernandez JF, et al. Activation of α -secretase by curcumin-aminoacid conjugates. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;424:691–6.
83. Wang X, Kim JR, Lee SB, Kim YJ, Jung MY, Kwon HW, et al. Effects of curcuminoids identified in rhizomes of *Curcuma longa* on BACE-1 inhibitory and behavioral activity and lifespan of Alzheimer's disease *Drosophila* models. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14:88.
84. Mori T, Koyama N, Guillot-Sestier MV, Tan J, Town T. Ferulic Acid Is a Nutraceutical β -Secretase Modulator That Improves Behavioral Impairment and Alzheimer-like Pathology in Transgenic Mice. *PLoS One.* 2013;8:e55774.
85. Vingtdoux V, Giliberto L, Zhao H, Chandakkar P, Wu Q, Simon JE, et al. AMP-activated

- protein kinase signaling activation by resveratrol modulates amyloid- β peptide metabolism. *J Biol Chem*. 2010;285:9100–13.
86. Krasinski CA, Ivancic VA, Zheng Q, Spratt DE, Lazo ND. Resveratrol Sustains Insulin-Degrading Enzyme Activity toward A β 42. *ACS Omega*. 2018;3:13275–82.
 87. Lazo ND, Grant MA, Condrón MC, Rigby AC, Teplow DB. On the nucleation of amyloid β -protein monomer folding. *Protein Sci*. 2009;14:1581–96.
 88. Zheng Q, Kebede MT, Kemeh MM, Islam S, Lee B, Bleck SD, et al. Inhibition of the self-assembly of A β and of tau by polyphenols: Mechanistic studies. *Molecules*. 2019;24:1–20.
 89. Bieschke J, Russ J, Friedrich RP, Ehrnhoefer DE, Wobst H, Neugebauer K, et al. EGCG remodels mature α -synuclein and amyloid- β fibrils and reduces cellular toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107:7710–5.
 90. Fu Z, Aucoin D, Ahmed M, Ziliox M, Van Nostrand WE, Smith SO. Capping of A β 42 oligomers by small molecule inhibitors. *Biochemistry*. 2014;53:7893–903.
 91. Akiguchi I, Pallàs M, Budka H, Akiyama H, Ueno M, Han J, et al. SAMP8 mice as a neuropathological model of accelerated brain aging and dementia: Toshio Takeda's legacy and future directions. *Neuropathology*. 2017;37:293–305.
 92. Wang H, Sui H, Zheng Y, Jiang Y, Shi Y, Liang J, et al. Curcumin-primed exosomes potently ameliorate cognitive function in AD mice by inhibiting hyperphosphorylation of the Tau protein through the AKT/GSK-3 β pathway. *Nanoscale*. 2019;11:7481–96.
 93. Jiang W, Luo T, Li S, Zhou Y, Shen XY, He F, et al. Quercetin protects against Okadaic acid-induced injury via MAPK and PI3K/Akt/GSK3 β signaling pathways in HT22 hippocampal neurons. *PLoS One*. 2016;11:1–18.
 94. Chesser A, Ganeshan V, Yang J, Johnson G. Epigallocatechin-3-gallate enhances clearance of phosphorylated tau in primary neurons. *Nutr Neurosci*. 2015;19:21–31.

95. Ma QL, Zuo X, Yang F, Ubeda OJ, Gant DJ, Alaverdyan M, et al. Curcumin suppresses soluble Tau dimers and corrects molecular chaperone, synaptic, and behavioral deficits in aged human Tau transgenic mice. *J Biol Chem*. 2013;288:4056–65.
96. Ak T, Gülçin I. Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. *Chem Biol Interact*. 2008;174:27–37.
97. Ringman JM, Frautschy SA, Teng E, Begum AN, Bardens J, Beigi M, et al. Oral curcumin for Alzheimer's disease: Tolerability and efficacy in a 24-week randomized, double blind, placebo-controlled study. *Alzheimer's Res Ther*. 2012;4:43.
98. Spencer JPE. Nutrition society silver medal lecture: Beyond antioxidants: The cellular and molecular interactions of flavonoids and how these underpin their actions on the brain. *Proc Nutr Soc*. 2010;69:244–60.
99. Kumar A, Naidu PS, Seghal N, Padi SS V. Neuroprotective Effects of Resveratrol against Intracerebroventricular Colchicine-Induced Cognitive Impairment and Oxidative Stress in Rats. *Pharmacology*. 2007;79:17–26.
100. Ansari MA, Abdul HM, Joshi G, Opii WO, Butterfield DA. Protective effect of quercetin in primary neurons against A β (1-42): relevance to Alzheimer's disease. *J Nutr Biochem*. 2009;20:269–75.
101. Iuvone T, De Filippis D, Esposito G, D'Amico A, Izzo AA. The spice sage and its active ingredient rosmarinic acid protect PC12 cells from amyloid- β peptide-induced neurotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;317:1143–9.
102. Hosseini B, Saedisomeolia A, Wood LG, Yaseri M, Tavasoli S. Effects of pomegranate extract supplementation on inflammation in overweight and obese individuals: A randomized controlled clinical trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2016;22:44–50.
103. Srivastava S, Saksena AK, Khattri S, Kumar S, Dagur RS. *Curcuma longa* extract

- reduces inflammatory and oxidative stress biomarkers in osteoarthritis of knee: a four-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology*. 2016;24:377–88.
104. Zern TL, Wood RJ, Greene C, West KL, Liu Y, Aggarwal D, et al. Grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre- and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress. *J Nutr*. 2005;135:1911–7.
 105. Bogdanski P, Suliburska J, Szulinska M, Stepień M, Pupek-Musialik D, Jablecka A. Green tea extract reduces blood pressure, inflammatory biomarkers, and oxidative stress and improves parameters associated with insulin resistance in obese, hypertensive patients. *Nutr Res*. 2012;32:421–7.
 106. Hsu SP, Wu MS, Yang CC, Huang KC, Liou SY, Hsu SM, et al. Chronic green tea extract supplementation reduces hemodialysis-enhanced production of hydrogen peroxide and hypochlorous acid, atherosclerotic factors, and proinflammatory cytokines. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:1539–47.
 107. Sawikr Y, Yarla NS, Peluso I, Kamal MA, Aliev G, Bishayee A. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: The Preventive and Therapeutic Potential of Polyphenolic Nutraceuticals. Vol. 108, *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. 2017. 33–57 p.
 108. Begum AN, Jones MR, Lim GP, Morihara T, Kim P, Heath DD, et al. Curcumin structure-function, bioavailability, and efficacy in models of neuroinflammation and Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;326:196–208.
 109. Tiwari SK, Agarwal S, Seth B, Yadav A, Nair S, Bhatnagar P, et al. Curcumin-Loaded Nanoparticles Potently Induce Adult Neurogenesis and Reverse Cognitive Deficits in Alzheimer's Disease Model via Canonical Wnt/ β -Catenin Pathway. *ACS Nano*.

2014;8:76–103.

110. Zhao HF, Li N, Wang Q, Cheng XJ, Li XM, Liu TT. Resveratrol decreases the insoluble A β 1-42 level in hippocampus and protects the integrity of the blood-brain barrier in AD rats. *Neuroscience*. 2015;310:641–9.