



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA**

KATIELLE ALVES DE OLIVEIRA

**EXPOSIÇÃO AO MANGANÊS NO FAVORECIMENTO DA DOENÇA DE
ALZHEIMER**

BRASÍLIA, 2023

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

O48	<p>Oliveira, Katielle Alves de</p> <p>EXPOSIÇÃO AO MANGANÊS NO FAVORECIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER / Katielle Alves de Oliveira; orientador Vivian da Silva Santos, - Brasília, 2023.</p> <p>53 p.</p> <p>Monografia (Graduação - Farmácia) - Universidade de Brasília, 2023.</p> <p>1. Doença de Alzheimer. 2. Manganês. 3. Neurotoxicidade. 4. Estresse oxidativo. 5. Citocinas. I. Santos, Vivian da Silva, orient. II. Título.</p>
-----	---

**EXPOSIÇÃO AO MANGANÊS NO FAVORECIMENTO DA DOENÇA DE
ALZHEIMER**

Monografia de Conclusão de Curso
apresentada como requisito parcial
para obtenção do grau de
Farmacêutico, na Universidade de
Brasília, Faculdade de Ceilândia.

Orientadora: Profa. Dra. Vívian da Silva Santos

BRASÍLIA, 2023


KATIELLE ALVES DE OLIVEIRA

**EXPOSIÇÃO AO MANGANÊS NO FAVORECIMENTO DA DOENÇA DE
ALZHEIMER**


Monografia de Conclusão de Curso
apresentada como requisito parcial
para obtenção do grau de
Farmacêutico, na Universidade de
Brasília, Faculdade de Ceilândia.

Data de aprovação: 17/02/2023

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 VIVIAN DA SILVA SANTOS
Data: 11/07/2023 12:10:12-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Orientadora: Profa. Dra. Vivian da Silva Santos
(Universidade de Brasília - UnB)

Documento assinado digitalmente
 IZABEL CRISTINA RODRIGUES DA SILVA
Data: 20/06/2023 17:08:30-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva
(Universidade de Brasília - UnB)



Msc. Michelly Rodrigues Gonçalves
(Universidade de Brasília - UnB)

BRASÍLIA, 2023

RESUMO

O Alzheimer é um tipo de demência também caracterizada como uma doença neurodegenerativa, tendo como características marcantes a perda de memória, disfunção cognitiva e alterações na linguagem. O manganês é um elemento químico imprescindível para a homeostase do corpo, reconhecido como micronutriente, porém em níveis elevados pode causar danos. O objetivo desse trabalho é compreender qual o papel do manganês na fisiopatologia da doença de Alzheimer (DA). Para isso, realizou-se uma revisão com a pergunta norteadora: “qual o papel do manganês na doença de Alzheimer?” e auxílio de base de dados. O manganês desregula vários processos fisiológicos que ajudam no desenvolvimento da DA, como as placas do peptídeo beta amiloide ($A\beta$), a proteína TAU, o fator de transcrição de silenciamento do elemento repressor 1 (REST), o *NLR family pyrin domain-containing 3* (NLRP3), transportador de aminoácidos excitatórios 2 (EAAT2), entre outros. Como consequência dessa desregulação, há o aumento de espécies reativas de oxigênio (EROS), estresse oxidativo e citocinas inflamatórias, por exemplo, interleucinas (IL-1 β , IL-6 e IL-18) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Em conjunto, essas informações sugerem que o excesso de Mn pode ser um fator crucial no desenvolvimento da DA, afetando assim vários mecanismos importantes para a regulação do equilíbrio do organismo.

Palavras-chaves: Doença de Alzheimer, manganês, neurotoxicidade, estresse oxidativo, citocinas.

ABSTRACT

Alzheimer's is a type of neurodegenerative disease, with memory loss, cognitive dysfunction and language disorders as its hallmarks. Manganese is an essential chemical element for the body's homeostasis, recognized as a micronutrient, but at high levels it can cause damage. The objective of this work is to understand the role of manganese in the pathophysiology of Alzheimer's disease (AD). For this, an integrative review was carried out on the "state of the art" (studies from the last 3 years) with the guiding question: "what is the role of manganese in Alzheimer's disease?" and database assistance. Manganese downregulates several physiological processes that aid in the development of AD, such as amyloid beta peptide plaques (A β), TAU protein, repressor element silencing transcription factor 1 (REST), NLR family pyrin domain-containing 3 (NLRP3), excitatory aminoacid transporter 2 (EAAT2), among others. As a consequence of this dysregulation, there is an increase in reactive oxygen species (ROS), oxidative stress and inflammatory cytokines, for example, interleukins (IL-1 β , IL-6 and IL-18) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α). Taken together, this information suggests that excess Mn may be a crucial factor in the development of AD, thus affecting several important mechanisms for regulating the body's balance.

Keywords: Alzheimer's disease, manganese, neurotoxicity, oxidative stress, cytokines.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Porcentagem de Demência no Mundo.....	17
Figura 2- Fluxograma de pesquisa.....	31
Figura 3- Ativação do NLRP3.....	34
Figura 4- Baixa expressão de ADAM 10.....	35
Figura 5- Desmetilação da PP2Ac.....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Grupos de pesquisa.....	33
Tabela 2- Resumos dos efeitos do Mn na doença de Alzheimer.....	39

LISTA DE QUADROS

Quadro1.....	16
Quadro2.....	19
Quadro3.....	25

LISTA DE SIGLAS E ABREVIÇÕES

A β – Beta amiloide
ADAM 10 – *Metallopeptidase domain 10*
AICD – Domínio intracelular APP
ApoE - Apolipoproteína E
APP – Proteína Precursora de Amilóide
AVC – Acidente Vascular Cerebral
AVE – Acidente Vascular Encefálico
BACE1 – Enzima de clivagem da APP do sítio β
BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
BHE – Barreira Hematoencefálica
CCL2 – Ligante de quimiocina 2
CCL5 – Ligante de quimiocina 5
CDK5 – Quinase 5 dependente de ciclina
COX-2 – Ciclo-oxigenase-2
C99 – *99-aa C-terminal fragment of APP*
DA – Doença de Alzheimer
DH – Doença de Huntington
DP – Doença de Parkinson
DYRK1A – Quinase 1A regulada por tirosina
EAAT2 – Transportador de aminoácidos excitatórios 2
EROS – Espécies Reativas de Oxigênio
EUA – Estados Unidos da América
FGD – Fluorodesoxiglicose
GLT-1 – Proteína de transportador de glutamato
GSK3 β – Glicogênio sintase quinase-3 β
IC – Isquemia Cerebral
IL-1 β – Interleucina 1-beta
IL-6 – Interleucina 6
IL-18 – Interleucina-18

LC – Lesão Cerebral
LCMT-1 – Leucina carboxil metiltransferase 1
LDLR - Lipoproteínas de baixa densidade
LTP – *Long-term potentiation*
Mn – Manganês
Mn-TLR4 – Receptor de *Toll-Like 4* de manganês
mRNA – RNA mensageiro
NF- κ B – Fator nuclear kappa β
NFTs – Emaranhados Neurofibrilares
NLRP3 – *NLR family pyrin domain-containing 3*
NRSF – Fator de silenciador restritivo de neurônios
PAL – *Paired associate learning*
PET – Tomografia por emissão de pósitrons
PI3K-Akt – Fosfatidilinositol 3-quinase/Akt
PI3K-III – *Class III phosphatidylinositol 3-kinase*
PME-1 – Proteína fosfatase metilesterase-1
PP2Ac – Proteína fosfatase 2A metilada na subunidade C
PSEN1 – Presenilina 1
PSEN2 – Presenilina 2
RE – Retículo Endoplásmico
REST – Fator de transcrição de silenciamento do elemento repressor 1
SAM – S-adenosilmetionina
sAPP α – *Recombinant soluble amyloid precursor protein alpha*
SNC – Sistema Nervoso Central
SNP – Sistema Nervoso Periférico
SN – Sistema Nervoso
SOD2 – Superóxido dismutase 2
TH – Tirosina hidroxilase
TLRs – Receptores *Toll-Like*
TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa
Wnt – Via Wingless-Int

SUMÁRIO

RESUMO.....	5
ABSTRACT.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	7
LISTA DE TABELAS.....	8
LISTA DE QUADROS.....	9
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES.....	10
SUMÁRIO.....	12
1. INTRODUÇÃO.....	14
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	16
2.1. Doenças Neurodegenerativas.....	16
2.2. Metais.....	17
2.3. Demência.....	18
2.4. Doença de Alzheimer.....	19
2.5. Manganês.....	28
3. JUSTIFICATIVA.....	29
4. OBJETIVOS.....	30
4.1. Objetivo Geral.....	30
4.2. Objetivo Específico.....	30
5. METODOLOGIA.....	31
6. RESULTADOS.....	33
7. DISCUSSÃO.....	42
8. CONCLUSÃO.....	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45

1.INTRODUÇÃO

Doenças neurodegenerativas é um termo abrangente para doenças que os acometem o sistema nervoso central (SNC) e/ou o sistema nervoso periférico (SNP) em que em geral há morte acelerada de neurônios. Dentre as disfunções que podem ser geradas podemos incluir: distúrbios de movimento, distúrbios cognitivos e comportamentais como uma consequência da localização e da população neural que é degenerada. A velocidade com que essa perda neuronal ocorre influenciará a progressão deste conjunto de doenças, podendo inclusive levar à morte do paciente. As principais causas dessas perdas neuronais podem ser o dobramento incorreto de proteínas, redes de proteostase sobrecarregadas, estresse oxidativo, morte celular programada e neuroinflamação (CHENG, *et al.*, 2021).

Uma neurodegeneração que surge através de uma inflamação, envolve a ativação de macrófagos no encéfalo. Esses macrófagos liberam alguns fatores neurotóxicos e pró-inflamatórios, dentre elas: citocinas, espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. Todos esses fatores podem lesionar os neurônios e as células gliais. Neutrófilos e macrófagos constituídos através de monócitos do sangue, podem induzir também à neurodegeneração. A falta de métodos para o diagnóstico e a fisiopatologia complexa tornam as doenças causadas pela neurodegeneração difíceis de serem tratadas.

A demência é um tipo de doença neurodegenerativa que afeta as funções cognitivas, como a memória, a concentração, a orientação e o julgamento (JANSEN, *et al.*, 2014). A demência é resultado de muitas doenças de curso lento, gradual, de natureza crônica e que compromete pelo menos um domínio cognitivo, e são exemplos: a doença de Alzheimer (DA), demência vascular, demência frontotemporal, demência semântica, entre outros. Dentre as demências a doença de Alzheimer é a forma mais presente na sociedade, que aumenta gradualmente juntamente com a expectativa de vida da população. Porém ainda não há uma estratégia de cura. Esse tipo de doença, incluindo a DA, pode ser atribuído a fatores ambientais, que incluem envelhecimento, distúrbios cardíacos e metabólicos, além dos níveis de educação, diminuição do envolvimento social e lesão cerebral traumática grave.

A doença de Alzheimer tem como característica o acúmulo de placas

extracelulares beta amiloides e emaranhados neurofibrilares intracelulares. Quando diagnosticada precocemente, ou seja, antes dos 65 anos, em parte pode ser causada por uma herança autossômica dominante de mutações codificantes na proteína precursora de amiloide ou gene de presenilina.

Não é incomum pensar que os metais vêm sendo utilizados pelos humanos há várias décadas, principalmente na indústria, podendo gerar benefícios à sociedade. Os metais podem ser encontrados tanto na natureza, como no corpo humano. Na natureza estes podem correr livre ou serem associados a outros elementos encontrados. Já no corpo humano podem desenvolver papéis importantes, como, por exemplo, a manutenção das atividades biológicas. A falta de alguns desses elementos, como o zinco (Zn), ferro (Fe), sódio (Na), cálcio (Ca), potássio (K), entre outros, podem ocasionar prejuízos ao corpo e assim levar a anemias, diarreias e alterações metabólicas. Entretanto, o excesso desses compostos também pode ser maléfico de uma forma que estimulem alterações nas funções celulares, em estruturas moleculares e até teciduais. Esses efeitos são capazes de comprometer todo o organismo humano.

Alguns metais como chumbo (Pb), cádmio (Cd) e manganês (Mn), quando usados como fator de exposição, podem entrar nas células e atingir o cérebro. Todos são neurotóxicos, porém o chumbo e o cádmio têm a condição de causar esses efeitos mesmo estando em baixas concentrações.

O manganês (Mn) é um metal que pode se transcorrer em vários estados de oxidação, além de ser redox ativo. Ser redox ativo significa ser uma propriedade aproveitada e explorada por enzimas (como o superóxido dismutase dependente de Manganês e catalase), que utiliza o ferro em seu sítio ativo. Pelo fato de ser solúvel em água, este metal fica disponível para ser levado por transportadores de íons metálicos bivalentes. E mesmo sendo essencial para algumas funções fisiológicas – como na proteção das células contra o estresse oxidativo – o manganês tem a capacidade de ser prejudicial em concentrações baixas ou elevadas. Quando se encontra em excesso, causa a desmaterialização de reguladores e enzimas importantes. Todos os metais citados anteriormente, incluindo o manganês, têm propriedades para levar ao aparecimento da Doença de Alzheimer. Isso porque podem causar lesões e declínio na função cognitiva.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Doenças Neurodegenerativas

Doenças neurodegenerativas são um tipo de distúrbios caracterizados pela perda progressiva da estrutura e da função neuronal, incluindo a morte dos neurônios, que leva à disfunção do sistema nervoso (SN). Isso porque ocorre uma inflamação do SNC que está associada a algumas doenças que atingem as substâncias cinzentas que podem posteriormente atingir a substância branca, afetando alguns neurônios, e deixando outros intactos.

O estresse oxidativo, a disfunção mitocondrial, a apoptose neural, a agregação de proteínas e a autofagia contribuem para a ocorrência de doenças. As células microgliais podem auxiliar no estágio inicial da lesão na substância cinzenta e os neutrófilos são os primeiros a aparecerem durante a inflamação aguda nos tecidos neurais e não neurais.

As doenças neurodegenerativas são diferentes neuropatologias, ou seja, podem acontecer perdas de neurônios afetados e/ou anormalidades intracelulares específicas. A demência é um grupo de doença presente dentro das doenças neurodegenerativas, que causa comprometimento da memória e que interfere nas atividades ocupacionais ou sociais. Ainda há poucos estudos que examinaram fatores de risco para o início precoce da demência (SCHAFFERT, *et al.*, 2020). As doenças neurodegenerativas são classificadas como agudas ou crônicas. Exemplos das doenças agudas: isquemia cerebral (IC), lesão cerebral (LC) e epilepsia; exemplos das doenças crônicas: doença de Huntington (DH), doença de Parkinson (DP), doença de Alzheimer (DA) e distúrbios psiquiátricos (Quadro 1)

Quadro 1- Classificação das doenças neurodegenerativas e exemplos

Agudas	Crônicas
Isquemia cerebral - IC	Doença de Huntington - DH
Lesão Cerebral - LC	Doença de Parkinson - DP
Epilepsia	Doença de Huntington - DH
—	Distúrbios psiquiátricos

Fonte: Autoria própria

Essas doenças têm como características o comprometimento da capacidade de linguagem, capacidade cognitiva, memória, pensamento e habilidades motoras acompanhados de uma inflamação grave. Também são incuráveis, debilitantes, com início ardiloso e progressão crônica.

2.2. Metais

Os metais podem estar presentes em moléculas do corpo humano que são extremamente importantes, por exemplo, a hemoglobina, clorofila e os citocromos da cadeia respiratória. Fazem também parte de diversas reações enzimáticas fundamentais para o funcionamento celular. Pode ser citado como exemplo de íons metálicos: o alumínio (Al), zinco, (Zn), magnésio (Mg), cálcio (Ca), cobre (Cu), entre outros que ajudam nas atividades biológicas do corpo. (MOSCHEMA; GONÇALVES, 2020). Nos vegetais, esses metais auxiliam na composição das biomoléculas, na regulação osmótica e nos mecanismos de sinalização celular. (MOSCHEMA; GONÇALVES, 2020).

Os metais pesados causam graves problemas em órgãos como o fígado, coração, cérebro e rins. E um dos mecanismos para toxicidade por metais é o estresse oxidativo, definido como o desequilíbrio homeostático entre os oxidantes celulares e a disponibilidade de antioxidantes para favorecer a oxidação (apud ASHRAP, *et al.*, 2021). O excesso de espécies reativas de oxigênio (EROS) pode levar a indução do estresse oxidativo e causar danos nas células. A maioria dos

metais têm o potencial de aumentar a produção de EROS e aumentar a peroxidação lipídica.

Alguns metais, como mercúrio e arsênio, podem aumentar os biomarcadores inflamatórios. E vários metais pesados tendem a induzir autoimunidade e inflamação de formas semelhantes, mas não necessariamente iguais (ANKA, *et. al.* 2022). Por exemplo, compostos de mercúrio, platina e alumínio têm a capacidade de aumentar a intensidade e a duração das reações de IgE antígeno-específicas (apud ANKA, *et. al.* 2022)

2.3. Demência

A demência é um transtorno mental que está dentro do grupo de doenças neurodegenerativas que afetam as funções cognitivas como a memória, atenção, orientação, habilidades visuoespaciais, entre outros. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que em 2010 havia 35,6 milhões de pessoas com demência no mundo todo (apud JANSEN, *et al.*, 2015), e atualmente se tem cerca de 55 milhões de pessoas (apud KILTY, *et al.*, 2023). Destes 55 milhões, um terço vive nos Estados Unidos da América (EUA) e na China, sendo 6 milhões nos EUA e 10 milhões na China (SUN, *et al.*, 2022). Além disso, estima-se que há aproximadamente de 1 a 4% da população mundial acima de 65 anos com demência (SRIVASTAVA, *et al.*, 2019).



Figura 1: Porcentagem de Demência no Mundo

Fonte: Autoria própria.

Predisposição genética, idade, sexo, nível de escolaridade, tabagismo, alcoolismo, depressão e falta de exercício físico são fatores que podem contribuir para a ocorrência da demência. A demência pode também ser um contribuinte para o aumento do risco de morbidades e mortalidade. Há outros fatores envolvidos no risco como: isquemia cerebral, hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia, estresse oxidativo, aterosclerose e Acidente Vascular Encefálico (AVE), popularmente conhecido como Acidente Vascular Encefálico (AVC).

Dentre as demências, a doença de Alzheimer (DA) é o tipo mais encontrado na sociedade. Nos Estados Unidos a DA afeta cerca de 5,8 milhões de idosos e 40 milhões no mundo todo (LIN, *et al.*, 2020). Há poucas informações a respeito da DA no Brasil, porém, estimasse que há aproximadamente 1,2 milhões de pessoas com demências (DADALTO; CAVALCANTE. 2021). Além da doença de Alzheimer, há outros tipos de demências, como: a demência frontotemporal, a demência semântica, a demência em corpos de Lewy e a demência vascular.

2.4. Doença de Alzheimer

2.4.1. Epidemiologia

A DA é uma doença neurodegenerativa que apresenta lesões no córtex cerebral, além de ser uma condição geneticamente heterogênea. O primeiro caso de Alzheimer foi relatado no ano de 1907 por Alois Alzheimer, o qual deu seu nome à doença. É uma doença que seu índice aumenta conforme a quantidade da população idosa também aumenta. Estimativas apontam que cerca de 44 milhões de pessoas vivem com algum tipo de demência no mundo, e que esse número triplicará até 2050 (LANE, 2017). A doença de Alzheimer é a maior causa de demência, representando cerca de 50% a 70% (LANE, 2017), e 43% das pessoas que têm a doença precisam de alto nível de cuidado (WANG, *et al.*, 2020). Fatores como exercícios físicos podem ajudar na prevenção do Alzheimer, ao contrário da hipertensão de meia idade, diabetes e riscos cardiovasculares. Este último pode levar a doença através de danos cerebrovasculares sobreposto ou dano vascular.

Alguns sintomas do Alzheimer são: dificuldades de memória que podem evoluir para alguma disfunção cognitiva (devido a perda progressiva e seletiva de neurônios

no prosencéfalo), alterações de linguagem e comprometimento da linguagem. As drogas que já existem visam amenizar mais os sintomas, nenhuma das terapias cura a doença e muitas são limitadas na capacidade de retardar a progressão. O diagnóstico precoce não é fácil de ser feito devido ao seu longo período de incubação.

2.4.2. Classificação da doença de Alzheimer

A DA pode ocorrer de duas formas: a esporádica/início tardio (através de uma junção de fatores genéticos e ambientais) ou de forma familiar/início precoce (através de mutações). Essas mutações na forma familiar, podem ocorrer em três tipos de genes, sendo eles: a Proteína Precursora de Amilóide (APP) no cromossomo 21, Presenilina 1 (PSEN1) no cromossomo 14 e Presenilina 2 (PSEN2) no cromossomo 1. Mutações nesses genes podem corresponder a cerca de 50% dos casos de DA familiar e 1% a 2% dos casos esporádicos (HULLINGER; PUGLIELLI, 2017). Isso porque mutações em PSEN1 podem ser responsáveis pela progressão quando jovem e a PSEN2 quando mais tardio. Outro fato é que a PSEN1 pode causar as formas de Alzheimer mais graves e a PSEN2 as menos graves. Além de ser uma forma rara, a forma familiar aparece geralmente entre 30 e 50 anos de idade. (LANE, 2017). Essas informações podem ser observadas no quadro 2.

Um fato relevante é que a transmissão materna é mais frequente que a paterna, e está associada com o aumento da atrofia em regiões cerebrais vulneráveis ao Alzheimer, diminuição do metabolismo da glicose no cérebro e uma maior carga de hiperintensidade da substância branca nos lóbulos temporais e occipitais em pessoas cognitivamente normais (WANG, *et al.*, 2020).

A forma esporádica, a mais comum, pode acontecer através de mutações no gene Apolipoproteína E (ApoE), presente no cromossomo 19, é a de maior risco, a qual tem três tipos de variantes: ApoE2, ApoE3 e ApoE4 que se diferem em apenas dois aminoácidos. Estudos mostraram que há mais de 20 fatores de risco genético, implicando as vias inflamatórias, metabolismo do colesterol e vias de reciclagem endossomal vesicular. (LANE, 2017). O risco de DA esporádica pode aumentar de 3 a 5 vezes em portadores de genes heterozigotos e de 15 a 20 vezes em portadores

homozigotos (HULLINGER; PUGLIELLI, 2017). Essas informações podem ser observadas no quadro 2.

Quadro 2- Classificação da DA, mutações nos genes e características de cada.

Classificações de DA	Mutações nos Genes	Características
Familiar	APP	—
	PSEN1	Progressão quando jovem e mais grave
	PSEN2	Progressão quando mais velho e menos grave
Esporádica	APoE	A mais comum dentre as esporádicas e tem maior prevalência em heterozigotos

Fonte: Autoria própria

2.4.3. Indicadores biológicos da DA

Os principais indicadores biológicos da ocorrência da DA são a deposição do peptídeo beta amiloide ($A\beta$) no tecido cerebral em placas senis (SPs) e o acúmulo da proteína TAU hiperfosforilada em emaranhados neurofibrilares (NFTs) no córtex límbico (BOCCARDI, V. *et al.*, 2015).

A ativação da microglia em resposta à deposição de amiloide desempenha um papel fundamental. A deposição de amiloide geralmente se desenvolve no isocórtex e depois nas estruturas subcorticais. As placas amiloides, que também podem ser chamadas de placas senis, são acumulações extracelulares, com o núcleo cheio de proteínas cercadas por dendritos e axônios distróficos, micróglia ativada e astrócitos reativos. São compostas por $A\beta$ com 40 ou 42 aminoácidos, que são substratos do metabolismo da Proteína Precursora de Amiloide (APP).

2.4.4. Proteína Precursora e amiloide - APP

Essa proteína precursora de amiloide é de uma família de glicoproteínas transmembrana tipo 1 e está presente no cromossomo 21. A APP é sensível a proteases chamadas α , β e γ secretases que são responsáveis pela produção de $A\beta$

e sua variante com uma capacidade maior de auto agregação. A APP é clivada pela enzima de clivagem da APP do sítio β (BACE1) formando um fragmento N-terminal que é liberado para o meio extracelular junto com um outro pequeno fragmento, chamado *99-aa C-terminal fragment of APP* (c99), ancorado na membrana. Este segundo é clivado por γ -secretase para formar $A\beta$ e um terceiro fragmento citosólico, denominado domínio intracelular APP (AICD).

Agregados intracelulares de $A\beta$ também podem ser liberados para o meio onde se juntam para formar as placas amiloides. O AICD é solto no citosol onde se liga ao RNA mensageiro para a regulação da tradução e/ou ir para o núcleo e regular a transcrição.

O acúmulo produzido pela clivagem sequencial de APP no cérebro é o processo que ocorre primeiro devido ao desequilíbrio entre o $A\beta$ produção e o $A\beta$ liberação. A APP é metabolizada pela via amiloidogênica (constituída pelas enzimas β -secretase e γ -secretase, e responsáveis pela produção da peptídeo- β_{42} amiloide) e pela via não amiloidogênica (constituída pelas enzimas α -secretase e γ -secretase).

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) regula a APP estimulando a via não amiloidogênica que diminui a produção de peptídeos- β -amiloides e a liberação da forma secretada de APP, que tem efeitos neurotróficos e neuroprotetores. O elevação dos níveis de BDNF podem ser uma forma compensatória à toxicidade causada por amiloides no início do Alzheimer (DINIZ; TEIXEIRA, 2011).

Alguns polimorfismos no BDNF foram encontrados no códon 66 e polimorfismos na região promotora, que podem estar relacionados ao aumento do risco de DA. A diminuição na concentração sérica de BDNF também está associada à doença.

Mutações patológicas na $A\beta$ são responsáveis pelas formas familiares jovens, autossômicas e dominantes (DELACOURTE, 2006). A $A\beta$ é secretada por células neurais e é encontrada no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no sangue, isso porque se acumula nos capilares cerebrais, arteríolas e vênulas. O $A\beta$ se acumula em algumas regiões do cérebro, como cerebelo, estriado e tálamo, tendo assim uma relação com a DA. (MACCIONI, *et al.*, 2001). O gene ApoE está associado à eliminação de amiloide.

2.4.5. Presenilina 1 e 2 - PSEN 1 e 2

A PSEN1 é uma proteína que está localizada no cromossomo 14q24.2, com 12 éxons que codificam uma proteína com 467 aminoácidos. Este gene também está presente no processo normal da APP, então mutações nesse gene podem levar a uma clivagem errada da APP e da variante de A β , que é a mais agressiva. Essas mutações têm características atípicas de mioclonia, convulsões e sinais do trato corticoespinal. A PSEN1 pode causar a lesão de placas alodinosas, que são placas difusas de A β , sem neurites distróficas e compostas principalmente de A β 42. (RINGMAN, *et al.*, 2014). A maioria das mutações na PSEN1 são missense, ou seja, causas substituições dos aminoácidos dessa proteína que aumenta a quantidade de A β . Isso acontece justamente por causa do aumento da produção de A β 42 e diminuição de A β 40 ou vice-versa.

A PSEN2 está localizada no cromossomo 1q42.13, com 12 éxons e organizado em 10 éxons traduzidos que codificam 448 aminoácidos. Essa proteína está presente no cérebro, especialmente nos neurônios. Mutações genéticas neste são mais raras que na PSEN1. Esta proteína está vinculada a protease γ -secretase, responsável pela clivagem de A β , e suas mutações aumentam a quantidade de A β 42 para A β 40. O aumento da β -secretase ocorre através da ativação de uma quinase regulada por sinal extracelular dependente das espécies reativas de oxigênio (EROS).

2.4.6. Apolipoproteína E - APoE

O ApoE está localizado no cromossomo 19q13.2, contendo 4 éxons que codificam 299 aminoácidos. O APoE é a principal proteína que carreadora de colesterol e tem importantes funções no cérebro, onde é secretada principalmente pelos astrócitos. Os astrócitos que expressam a APoE4 têm apenas a metade da capacidade de captar a glicose quando se é comparado com a APoE3, ao contrário da APoE2 que tem a maior capacidade. O ApoE tem função no transporte de lipídios e na inflamação. Esse gene também é um dos responsáveis pelo transporte de A β . A superexpressão do receptor de lipoproteínas de baixa densidade (LDLR) no

cérebro pode diminuir os níveis da APoE, aumentar a depuração (característica da DA) e diminuir a degradação de A β .

O APoE4 tem um risco aumentado na propensão do Alzheimer, sendo de 3 a 4 vezes em portadores heterozigotos e de 9 a 15 vezes em portadores homozigotos. (HUSAIN, *et al.*, 2021). Esse gene aumenta a resposta pró-inflamatória que leva a disfunção da barreira hematoencefálica (BHE) gerando déficits cognitivos. Pessoas que carregam o gene APoE4 tem propensão a ter alterações atróficas na região CA1 do hipocampo e metabolismo mais baixo no lobo temporal medial. (RINGMAN, *et al.*, 2014). Os níveis de A β e das placas amiloides são maiores em seus portadores do que nos portadores do gene APoE2. Isso porque o APoE4 se liga mais facilmente no A β e também porque o APoE4 não é tão eficiente na eliminação do A β igual os outros dois, e isso pode colaborar para o aparecimento da DA. Homozigose do gene APoE2 tem redução de 66% no risco da DA. (HUSAIN, *et al.*, 2021).

2.4.7. Glicose

Mitocôndrias são organelas que fornecem energia (ATP) através da fosforilação oxidativa que mantém a homeostase. Além de serem insubstituíveis na biossíntese do centro ferro-enxofre, do heme dos neurônios e da síntese de transmissores pré-sinápticos, elas regulam a concentração de cálcio durante a transdução de sinal.

Neurônios são células de vida longa, fundamentais na regulação da sobrevivência e morte celular. Sendo assim, distúrbios na mitocôndria estão associados a anormalidades do SN e doenças neurodegenerativas. Esses acontecimentos podem levar ao metabolismo energético prejudicado, que dá início a DA.

O cérebro é sensível ao metabolismo energético prejudicado, podendo levar a distúrbios na função nervosa. Uma forma de ser avaliada é através da glicose, que quando está em concentrações baixas é considerada uma característica precoce e consistente do Alzheimer, que pode ocorrer décadas antes do início da doença. Essa diminuição da glicose é encontrada no hipocampo e no córtex, principalmente no circulado posterior, que é metabolicamente afetado nos primeiros estágios da

DA. O hipometabolismo da glicose, foi observado em comprometimento cognitivo leve (CCL), um estágio prodrômico da DA. (WANG, *et al.*, 2020), podendo ser usado para prevenir sua conversão para a doença quando observado. O declínio no metabolismo da glicose está associado ao gene ApoE4 em CCL, e também está relacionado com a gravidade dos sintomas. Anormalidades envolvendo todas as etapas da glicose foram observadas na DA, que ajudam na diminuição da mesma, devido a fosforilação oxidativa que implica na disfunção mitocondrial.

Os biomarcadores fluorodesoxiglicose (FDG), tomografia por emissão de pósitrons (PET) e PET amiloide, ajudam a entender a relação entre a placa amiloide e o metabolismo da glicose, induzindo que o hipermetabolismo da glicose pode surgir após a deposição de A β . Porém, este pode surgir primeiro em pacientes com DA esporádica.

2.4.8. Emaranhados neurofibrilares - NFTs

Os emaranhados neurofibrilares (NFTs) formam-se no citoplasma dos neurônios, e são gerados por filamentos helicoidais pareados (PHFs) que consistem em TAU (uma proteína de ligação e estabilização dos microtúbulos TAU) hiperfosforilada. Os NFTs se encontram no hipocampo, córtex entorrinal e amígdala. Os PHFs são estruturas anômalas causadas pela auto-agregação de formas hiperfosforilação da TAU que formam uma rede filamentosa compacta. (MACCIONI, *et al.*, 2001). E TAU é um tipo de proteína ligada a microtúbulos que está presente na montagem de microtúbulos, na estabilização de microtúbulos contra a instabilidade dinâmica e na ligação de polímeros com outros filamentos de citoesqueleto. (MACCIONI, *et al.*, 2001).

Essa patologia de TAU se inicia no córtex temporal medial antes de se estender para o isocórtex associativo. E a TAU hiperfosforilada se separa dos microtúbulos e se polimeriza em fragmentos para formar NFTs. Oligômeros humanos induzem a hiperfosforilação da TAU e causam distrofia neurítica em neurônios cultivados. Porém, essas mutações em TAU não causam a Doença de Alzheimer sozinho. Essa proteína, associada a microtúbulos e a A β , podem relacionar-se em um estágio pós-sináptico, e as perdas de sinapses foram relacionadas como um fator para o declínio cognitivo.

Quinases de TAU, como a quinase 1A regulada por tirosina (DYRK1A), quinase 5 dependente de ciclina (CDK5) e glicogênio sintase quinase-3 β (GSK3 β), foram ligados a DA. A PSEN1 interage com a GSK3 β aumentando a fosforilação da TAU em locais em que a TAU é transformada em uma proteína sem a capacidade de se ligar ao citoesqueleto e gerar PHFs. A CDK5 e GSK3 β formam um complexo com p35 e seu produto de clivagem. Além disso, a CDK5 é ativada por p35 a p39 e está associada na fosforilação de TAU na neurogênese normal que é dependente da laminina. Mutações neste gene estão envolvidas na neurodegeneração em células do hipocampo. As anormalidades na DYRK1A estão associadas à perda cognitiva e/ou morte neural e podem promover a formação de NFTs e A β . A DYRK1A fosforila a proteína TAU que promove mais fosforilação de TAU em vários locais por GSK3 β .

A superexpressão do gene APoE4 nos neurônios, auxilia no aumento da fosforilação anormal da proteína TAU, diferente da APoE3 que não causa efeitos. O APoE inibe a fosforilação com ajuda da GSK3 β .

Quadro 3- Os tipos de quinases de TAU

Quinases de TAU		
DYRK1A	CDK5	GSK3 β
Suas anormalidades estão associadas à perda cognitiva e/ou morte neural	A CDK5 e GSK3 β formam um complexo com p35 e seu produto de clivagem.	Interage com a PSEN1 aumentando a fosforilação da TAU em locais em que a TAU é transformada em uma proteína sem a capacidade de se ligar ao citoesqueleto e gerar PHFs.
Podem promover a formação de NFTs e A β	Ativada por p35 a p39 e está associada na fosforilação de TAU na neurogênese normal que é dependente da laminina	Ajuda a APoE a inibir a fosforilação de TAU
Fosforila a proteína TAU promovendo mais fosforilação em vários locais por GSK3 β	Mutações envolvidas na neurodegeneração em células do hipocampo	—

2.4.9. Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro - BDNF

As neurotrofinas são uma família de proteínas indispensável no desenvolvimento, diferenciação e sobrevivência dos neurônios, sendo o fator neurotrófico derivado do cérebro ou no inglês, *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), a neurotrofina mais presente no sistema nervoso central (SNC). A BDNF tem ação na função sináptica e no controle de transcrição gênica, no fator nuclear kappa β (NF- $\kappa\beta$), e por conta da sua presença no SNC, esta implica em processos como diferenciação, plasticidade sináptica e sobrevivência neuronal, resiliência neuronal e neuroproteção. (DINIZ; TEIXEIRA, 2011).

2.4.10. Autofagia

Processos como danos ao neurônio colinérgico central, danos de radicais livres, estresse oxidativo e defeitos de autofagia também estão relacionados ao Alzheimer. A disfunção da autofagia promove a progressão da doença, mas também está associada na produção e metabolismo da A β . A via *Wingless-Int (Wnt)/ β -catenina* está envolvida no desenvolvimento de circuitos neurais e na regulação da transmissão sináptica e plasticidade no cérebro adulto. Anomalias nesta via, tem sido relacionada à DA, e são reguladas negativamente. Isso acontece porque o A β ativa o glicogênio sintase-quinase-3 β e inibe a via de sinalização fosfatidilinositol 3-quinase/Akt (PI3K-Akt), levando ao estresse oxidativo e a regulação negativa. (MA. *et al.*, 2022).

As mitocôndrias são responsáveis por produzir 90% das espécies reativas de oxigênio (EROS) celulares (WANG, *et al.*, 2020), que, quando em excesso, levam ao estresse oxidativo que pode ser a causa ou consequência de uma disfunção mitocondrial, e danos em biomoléculas como: proteínas, lipídios, DNA, entre outros. Danos oxidativos também é uma característica do Alzheimer. Estudos mostram que enzimas antioxidantes que foram oxidadas, comprometeram suas funções e ajudaram no aumento do estresse oxidativo. E proteínas que fazem parte de processos metabólicos de ATP, tiveram alterações pós-traducionalmente devido a conjugação lipídica ou por causa do EROS na DA. As placas β -amiloides contribuem para o aumento de estresse oxidativo e radicais livres.

Na DA as células microgliais apresentam um aumento dos biomarcadores de senescência, que ajudam no desenvolvimento de patologia neurofibrilar e na formação de A β . Há estudos relatando um envolvimento da senescência celular no progenitor de oligodendrócitos induzidos por A β na neuroinflamação e em deficits cognitivos na doença de Alzheimer. (MA. *et al.*, 2022). Alterações na senescência podem prejudicar as células tronco neuronais diminuindo assim a renovação dos neurônios. O fato dos neurônios estarem sujeitos a senescência celular se dá devido a danos ao DNA, estresse oxidativo ou inflamação que aumentam durante o envelhecimento e conseqüentemente na DA.

A autotrofia é uma via que elimina agregações anormais de proteínas e está associada à homeostase proteica e saúde neuronal. Anomalias nesta via podem levar a neurodegeneração que ocasionam a DA.

2.5. Manganês

O manganês (Mn) está presente em várias formas físicas e químicas na crosta terrestre, no material particulado da atmosfera e na água (TAKADA, 2003), e pode ser encontrada como Mn²⁺, Mn³⁺ e Mn⁴⁺ nos animais e humanos. É o décimo elemento mais presente na crosta terrestre e a camada externa pode doar até sete elétrons.

Este metal é essencial para o funcionamento, funções e desenvolvimento do cérebro. A falta do manganês afeta a homeostase do cérebro, entretanto também pode ter funções tóxicas quando em excesso.

O Mn se concentra facilmente no cérebro, principalmente nos gânglios de base, o que pode causar doenças neurodegenerativas. Podem estar associados também à patogênese encefalopatia hepática crônica. Seus efeitos tóxicos podem ser encontrados em neurônios dopaminérgicos. O excesso de Mn pode ser caracterizado por um deficit neurológico grave, neuroinflamação, tremores, contrações involuntárias do músculo e bradicinesia (WANG, *et al.*, 2020)

3. JUSTIFICATIVA

Diante do fato de a Doença de Alzheimer ser a doença de demência mais comum, principalmente entre os idosos, e do manganês ser um metal neurotóxico, é necessário compreender qual o papel do manganês dentro da doença de Alzheimer. Além de evidenciar métodos que possam ajudar na sua prevenção.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo Geral

Revisar o papel do manganês no desenvolvimento da fisiopatologia da Doença de Alzheimer.

4.2. Objetivo Específico

- Revisar a literatura científica sobre a toxicidade do manganês e sobre a doença de Alzheimer;
- Identificar os trabalhos científicos que trazem informações sobre as consequências da toxicidade do manganês;
- Buscar na literatura mecanismos que expliquem a associação entre o manganês e a doença de Alzheimer;

5. METODOLOGIA

A revisão integrativa é um método amplo quando se está falando sobre as revisões, podendo ser levado em consideração estudos experimentais e não-experimentais. De acordo com Toronto (2020), uma revisão integrativa apresenta cinco etapas consideradas as principais: (1) formulação um propósito amplo e/ou questão norteadora, para declarar os objetivos e as questões de revisão; (2) pesquisa sistemática na literatura, com o auxílio de critérios pré-determinados e uma estratégia de busca replicável; (3) avaliação crítica da literatura, onde a qualidade e relevância será analisada; (4) análise de dados, que inclui discussão dos conhecimentos, avaliação e síntese das informações; (5) plano de divulgação do resultado, para interpretação dos dados que contribuirão para pesquisa, como limitações do estudo. Levando em consideração as seguintes informações em consideração, a pesquisa foi conduzida pela seguinte pergunta norteadora: “qual o papel do manganês na doença de Alzheimer?”.

Para que essa pergunta pudesse ser respondida, as seguintes bases de dados foram usadas: *Web of Science* através do Portal Periódicos da CAPES, tendo como acesso à Universidade de Brasília (UnB) e *PubMed Central*. Foram buscados artigos entre o período de 2012 a 2022.

No mês de julho de 2022 foi quando se iniciou o acesso às bases de dados. Para a busca foram utilizados termos em inglês e operadores booleanos, os termos usados foram *Alzheimer* e *Manganese Exposure* como Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

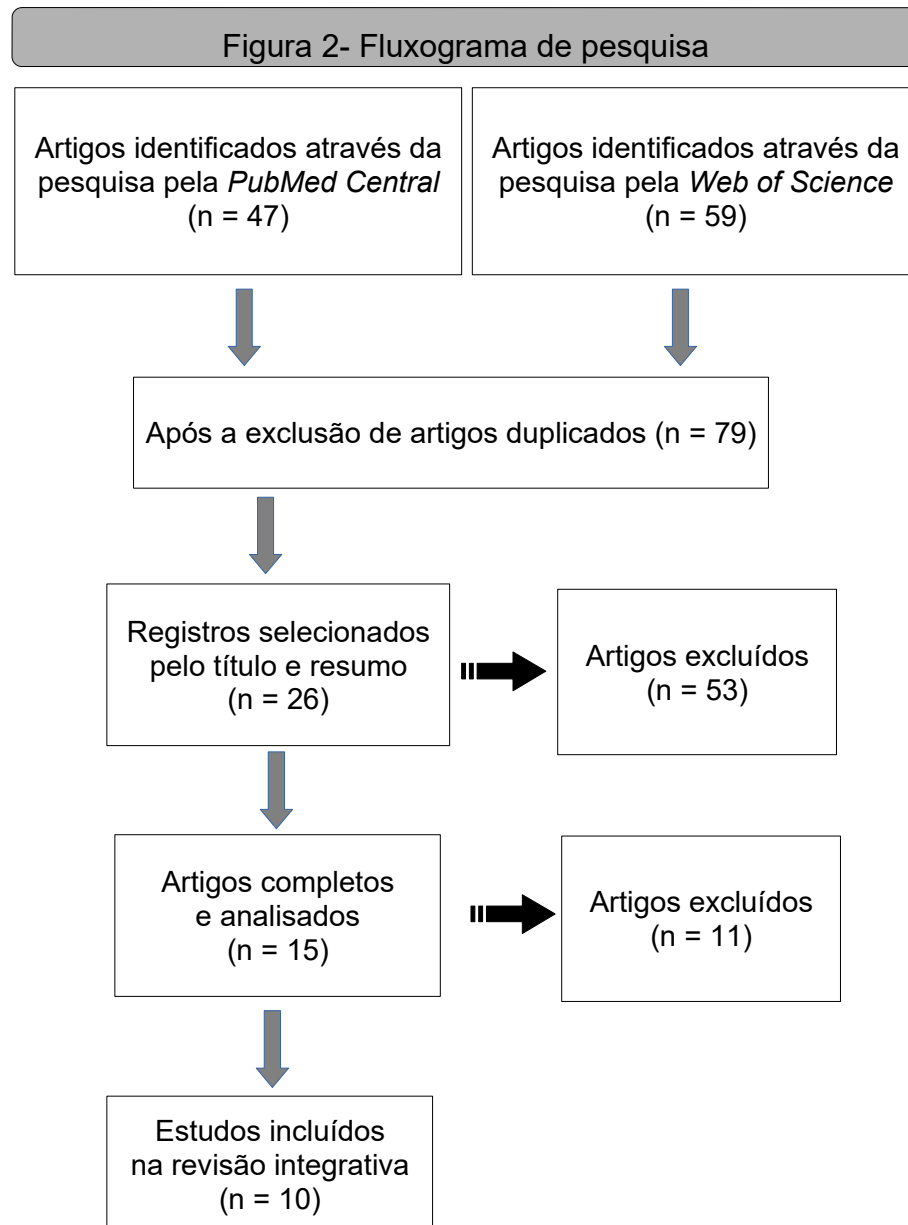
Foram utilizados como critérios de exclusão: 1) artigos de revisão e/ou revisão sistemática; 2) artigos duplicados em diferentes bases de dados; 3) Artigos que não eram voltados para a Doença de Alzheimer; 4) Artigos que não tinham associação com manganês. E como critérios de inclusão foram acatados: 1) trabalhos que analisaram os efeitos da exposição do manganês em humanos e animais, tais como camundongos, ratos e macacos; 2) publicações nos idiomas português, inglês e chinês; 3) Artigos em que o objeto de estudo está associado ao Alzheimer.

Os estudos incluídos na revisão foram salvos em um arquivo no Excel, e os dados foram categorizados em: autor(es), ano, título e critérios de exclusão.

6. RESULTADOS

Levando em consideração que os artigos buscados estavam no período de 2012 a 2022, foram encontrados 106 artigos ao todo. Destes, foram desconsiderados os artigos duplicados, sobrando 79 artigos. Posteriormente, foram desconsiderados os artigos de revisão e/ou revisão sistemática, restando 49 artigos. Por fim, foram desconsiderados os artigos que não tinham associação com o manganês ou com a Doença de Alzheimer, permanecendo apenas 26 artigos.

Figura 2 – Fluxograma de pesquisa



- Textos completos excluídos (n = 50);
- Artigos de revisão excluídos (n = 30);
- Não tratavam de seres vivos (n = 2);
- Tratavam de amostras em humanos (n = 5);
- Tratavam de amostras em leveduras (n = 1);
- Não continham informações relevantes (n = 6);
- Textos que não tratavam de forma clara sobre a associação do Mn e DA (n= 2).

Fonte: Autoria própria

Os 26 artigos restantes, foram selecionados para análise, porém apenas 15 estudos foram incluídos para a revisão, já que estes respondiam à questão norteadora. (Figura 2). Os demais artigos foram excluídos devido a: 1) Não tratarem de amostras em seres vivos (n = 2); 2) Tratarem de amostras em humanos (n = 5); 3) Tratarem de amostras em leveduras (n = 1); 4) Não conterem informações relevantes para a revisão (n = 6); 5) Não tratar de forma clara a associação entre o manganês e a doença de Alzheimer (n = 2).

Dentre os 15 artigos selecionados a maioria eram do ano de 2020 (n = 4), e os demais dos anos de 2022 (n = 1), 2021 (n = 1), 2017 (n = 2), e 2013 (n = 2). Em termos de pesquisa, os artigos foram divididos em 3 grupos: sendo a maioria amostras de camundongos (n = 7) e as demais amostras em ratos (n = 2) e macacos (n=1).

Tabela 1- Grupos de pesquisa

Grupos	Nº de artigos
Camundongos	7
Ratos	2
Macacos	1

Fonte: Autoria própria

6.1. Pesquisa com camundongos e ratos

O manganês em excesso no cérebro de camundongos mostrou ser um fator que prejudica a cognição, sendo assim, um agente considerado de risco para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer. O Mn está associado a alterações na microbiota intestinal, entrando na circulação sistêmica, atravessando a barreira hematoencefálica (BHE), atingindo o SNC e causando inflamação.

Um estudo feito por Lin (2020), pesquisou os efeitos no manganês em 3 diferentes espécies de camundongos, sendo assim, em seus achados perceberam que a exposição ao manganês causou o aumento de placas A β no córtex cerebral e hipocampo. Isso devido ao excesso da proteína precursora de amiloide (APP) e da proteína do gene BACE1.

Além do A β , este metal aumenta a proteína TAU causando degeneração, necrose do hipocampo, resposta inflamatória periférica e cerebral (Wang. *et al.*, 2020). As placas A β e as fibrilas de TAU hiperfosforiladas propiciam a indução do desequilíbrio de EROS, causando estresse oxidativo que estimula os receptores *Toll-Like* (TLRs) e o inflamassoma *NLR family pyrin domain-containing 3* (NLRP3). (Figura 3)

Segundo Yang (2021) o “Mn prejudica a memória de referência dos camundongos e aumentou o conteúdo de manganês no hipocampo”, esse achado se deu através de um estudo *in vitro*, em que percebeu as diminuições dos níveis do RNA mensageiro (mRNA) da APP e dos níveis da APP *in vitro* e *in vivo*. O Mn induz a redução da via de clivagem da APP não amiloidogênica e da expressão da *metallopeptidase domain 10* (ADAM 10), considerando um componente essencial para a atividade da α -secretase e que metaboliza a APP. A redução da expressão de ADAM10 resulta na disfunção sináptica e perda de sinapses (consideradas uma patogênese precoce da DA). Percebeu também que os níveis e atividades baixas da expressão do ADAM 10, com a diminuição da *recombinant soluble amyloid precursor protein alpha* (sAPP α), uma proteína liberada pela APP após a clivagem com a α -secretase, causam o deficit da potenciação de longa duração/*Long-term potentiation* (LTP) e das funções cognitivas. (Figura 4)

Figura 3 – Ativação do NLRP3

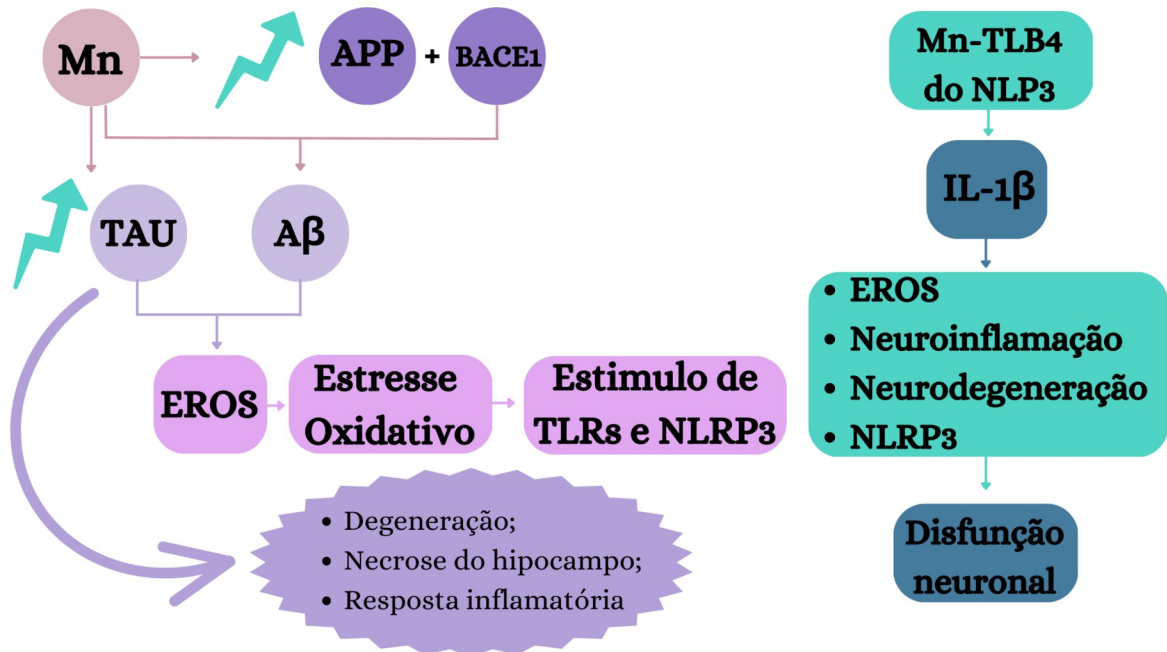


Figura 3- Ativação do NLRP3

Fonte: Autoria própria.

Figura 4 – Baixa expressão de ADAM 10.

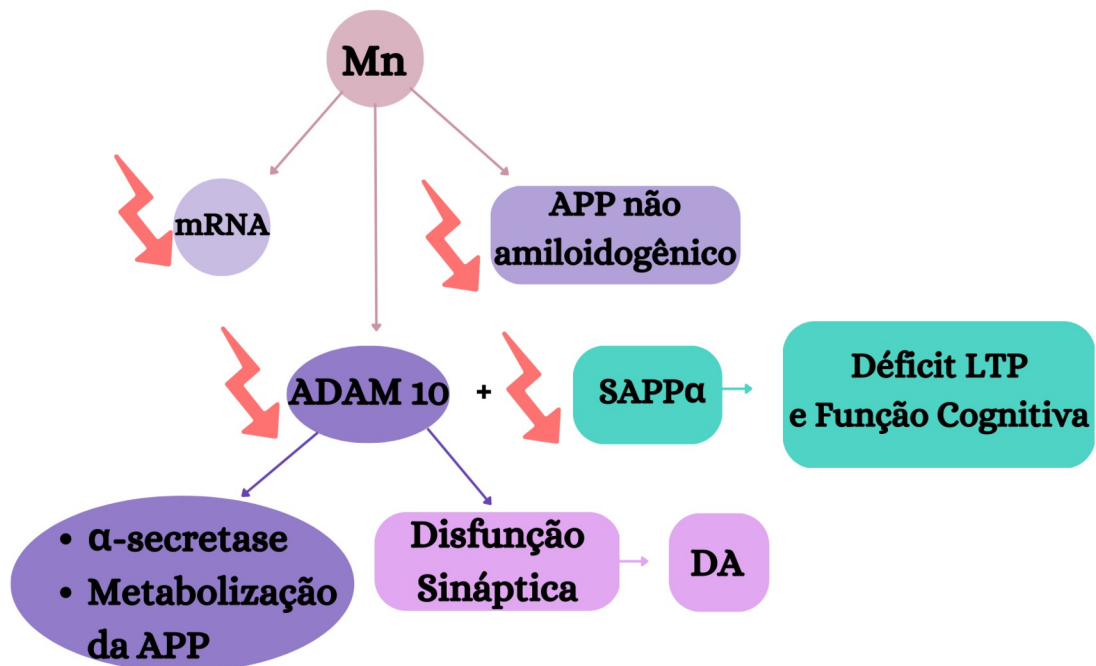


Figura 4- Baixa expressão de ADAM 10.

Fonte: Autoria própria.

Em ratos, o aumento da expressão da APP, BACE1, A β , TAU hiperfosforilada e do fragmento C99 amiloidogênicas, gera uma produção de citocinas inflamatórias, como: a interleucina-18 (IL-18), interleucina 1-beta (IL-1 β) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), liberadas pela microglia (podendo causar à neuroinflamação) e outras citocinas dependentes de fator nuclear kappa β (NF- $\kappa\beta$). Porém, o manganês não causa essa expressão aumentada sozinho, é necessário um estímulo da micróglia. Para Kirkley (2017), a micróglia acumula diariamente o manganês, e além de liberar o TNF, libera também a interleucina-6 (IL-6), o ligante de quimiocina 2 (CCL2) e o ligante de quimiocina 5 (CCL5). A micróglia ativada pelo Mn é essencial para a neuroinflamação de astrócitos expostos ao Mn em concentrações de até 100 μ M de Mn (Kirkley, *et al.*, 2017).

6.1.1. NLR family pyrin domain–containing 3 (NLRP3)

O pesquisador Hui Wang (2020) encontrou que a ativação do inflamassoma NLRP3 era indicado pelo aumento de clivagem da caspase-1, IL-1 β e do próprio NLRP3. A estimulação do receptor de *Toll-Like 4* de manganês (Mn-TLR4), deste inflamassoma, influenciou no início da produção de IL-1 β , gerando EROS, neuroinflamação, neurodegeneração e mais NLRP3. Sendo assim, o manganês causa neuroinflamação, excesso de EROS, a ativação do NLRP3 e resultando na disfunção neuronal (Figura 3).

O excesso de IL-1 β , no hipocampo, pode causar disfunção ou morte de neurônios e oligodendrócitos (uma célula glia), ajudando no comprometimento do aprendizado e memória (WANG, *et al.*, 2017).

6.1.2. Autofagia e Beclin 1: estudo em ratos

A autofagia é causada por diversos estímulos de estresse; incluindo estresse nutricional e energético, estresse do retículo endoplasmático (RE), padrões moleculares associados a patógenos e padrões moleculares associados ao estresse, hipóxia, alterações redox e danos mitocondriais (apud ZHANG, *et al.*, 2013). Quando se trata da DA, a expressão da proteína Beclin1, da autofagia, é diminuída. Porém, também foram encontrados acúmulo de autofagossomos em

tecidos cerebrais de pessoas com a DA, o que contradiz a informação anterior. (apud ZHANG, *et al.*, 2013). No estudo de Zhang, após uma dose de Mn, os níveis de dopamina e expressão da proteína do receptor da DA são baixadas, além da expressão da proteína tirosina hidroxilase (TH), que são inibidas. Quando há algum tipo de estresse, Baclin1 é ativado por *class III phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3KIII), procedendo a formação de vacúolos autofágicos.

6.1.3. Metionina e Mn

A desmetilação anormal de proteína fosfatase 2A metilada na subunidade C (PP2Ac), é um processo biológico em pacientes com DA (apud Wu, *et al.*, 2020). Foi observado que níveis em excesso de Mn aumenta a desmetilação da PP2Ac. No estudo de Wu (2020), a metionina favoreceu a metilação de PP2Ac dependente de jusante S-adenosilmetionina (SAM), um aminoácido essencial para a metionina, que teve o papel de ajudar na neurotoxicidade por Mn. Os níveis diminuídos de SAM no líquido cefalorraquidiano, foram observados em pacientes possuíam a doença de Alzheimer. A metilação de PP2Ac continuamente ativada por metionina exógena ou ABL127, inibiu significativamente os níveis de EROS, aumentou a glutathione e evitou a perda de viabilidade celular e apoptose em células N2a expostas ao Mn. Esta série de alterações nos indicadores de dano oxidativo pode ser parcialmente atribuído à recuperação do controle direto da TAU fosforilada por PP2A (Wu, *et al.*, 2020)

A expressão anormal das enzimas leucina carboxil metiltransferase 1 (LCMT-1) e proteína fosfatase metilesterase-1 (PME-1), que regulam a metilação de PPA2c, são processos que também ocorre na DA.

Figura 5 – Desmetilação da PP2Ac

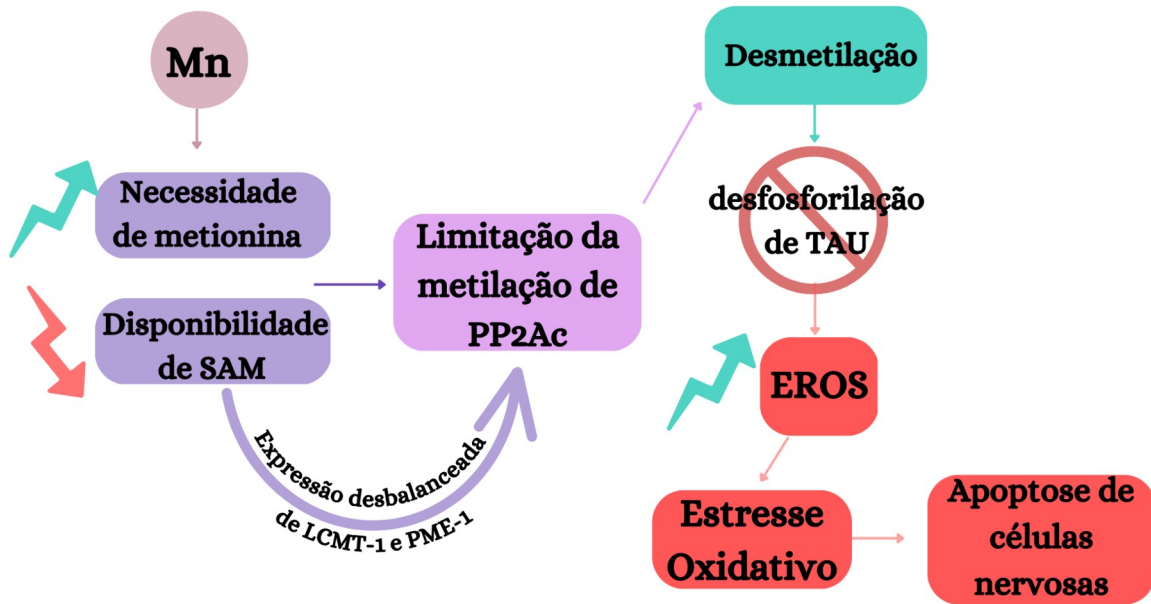


Figura 5- Desmetilação da PP2Ac

Fonte: Autoria própria

6.1.4. REST

O fator de transcrição de silenciamento do elemento repressor 1 (REST) ou fator de silenciador restritivo de neurônios (NRSF), modula vários genes que são associados a canais iônicos, receptores de neurotransmissores, proteínas de vesículas sinápticas e moléculas de adesão (apud PAJARILLO, *et al.*, 2022). A deleção de REST astrocitário, no cérebro de camundongos, aumentou o déficit motor causado pelo Mn, o comprometimento cognitivo e a redução da proteína tirosina hidroxilase (TH). Esta deleção ajudou a elevar ainda mais o aumento de fatores inflamatórios, como ciclo-oxigenase-2 (COX-2), e citocinas; como TNF- α , IL-6 e IL-1 β . Além disso, ajudou diminuir os níveis de mRNA e da proteína de transportador de glutamato (GLT-1).

O Mn reprime o REST não apenas em astrócitos, mas também em outras células neurais, como por exemplo, os GABAérgicos estriados. O REST está envolvido na neurotoxicidade GABAérgica induzida pelo Mn (PAJARILLO, *et al.*,

2022).

A superexpressão desse fator de transcrição, atenuou na diminuição de transportador de aminoácidos excitatórios 2 (EAAT2), causada também pelo Mn. Através da regulação positiva de TH, genes antioxidantes e antiapoptóticos, o REST pode ajudar na proteção contra a toxicidade do Mn, como um medidor crítico, e pode ser uma proteção contra estresse oxidativo, inflamação e apoptose em neurônios dopaminérgicos (PAJARILLO, *et al.*, 2020). O REST tem uma função importante na prevenção ou retardamento de alterações neurodegenerativas, inclusive, a perda de REST em neurônios foi observada na DA.

6.1.5. SOD2

Em camundongos transgênicos com duas mutações na APP, presente na DA familiar, foram cruzados com camundongos que tinham superexpressão do superóxido dismutase-2 (SOD2), que é uma enzima. Ou seja, o aumento dessa enzima contribuiu para a redução de amiloide, estresse oxidativo e melhora do comprometimento da memória. Esse experimento foi feito em comparação com os camundongos não mutantes. (Hare, *et al.*, 2016).

6.2 Pesquisa com macacos

Um estudo feito em macacos adultos jovens observou que a exposição constante ao manganês aumentou a expressão da proteína precursora de amiloide (APP), induzindo a formação de placas difusas de A β no córtex frontal e alterações degenerativas nos neurônios corticais (apud LIN, *et al.*, 2020). Em um outro estudo, o Mn induziu patologias semelhantes a DA, causando hipertrofia nuclear neuronal, vacúolos intracitoplasmáticos e outros sinais de neurodegeneração no córtex frontal (apud WALLIN, *et al.*, 2016).

No estudo de Schineider (2013), os macacos que foram expostos ao Mn desenvolveram deficit no desempenho, ou seja, nos aspectos de aprendizagem de tarefas passadas pelos pesquisadores. Exibiram placas de A β difusas e níveis significativos de neuropatologia. Em seu artigo, Schineider (2013), pontuou alguns aspectos que ele considerou como destaques de sua pesquisa. Seu estudo

examinou as mudanças induzidas pelo Mn em tarefas chamadas de *paired associate learning* (PAL). Esses destaques foram:

- PAL é um marcador para a DA pré-clínica;
- O desempenho em PAL foi prejudicado em macacos expostos de forma crônica ao Mn;
- Os animais do grupo controle não apresentaram alterações ou melhoras de desempenho ao longo do tempo;
- Alguns deficits de aprendizagem ocorreram logo após o início da exposição ao Mn.
- Essas tarefas são sensíveis para detectar alterações cognitivas relacionadas ao Mn.

Tabela 2 – Resumos dos efeitos do Mn na doença de Alzheimer

Autor (ano)	Aumento ou diminuição de APP	Aumento de A β	Aumento de citocinas	Aumento de TAU hiperfosforilada
LIN, <i>et al.</i> (2020)	X	X	X	
WANG, <i>et al.</i> (2020)		X		X
YANG, <i>et al.</i> (2021)	X			
WU, <i>et al.</i> (2020)				X
PAJARILLO, <i>et al.</i> (2020)			X	
PAJARILLO, <i>et al.</i> (2022)			X	
SCHNEIDER, <i>et al.</i> (2013)	X			
WANG, <i>et al.</i> (2017)			X	
KIRKLEY, <i>et al.</i> (2017)			X	
ZHANG, <i>et al.</i> (2013)				

Fonte: Autoria própria

7. DISCUSSÃO

Esta revisão integrativa apontou que a maioria das pesquisas realizadas sobre os efeitos do manganês na doença de Alzheimer, são em camundongos.

Quando se trata de camundongos, há diversos fatores que quando alterados podem levar a DA. O excesso de APP e BACE1, faz com que ocorra o aumento de A β em decorrência do excesso de Mn, que também é responsável pelo aumento da TAU hiperfosforilada. A TAU por si só causa uma degeneração quando hiperfosforilada em excesso, e ao se juntar com o A β causa a produção de EROS, estresse oxidativo e o estímulo de TRLS e NLRP3. A indicação do aumento do NLRP3 é através da clivagem caspase-1 e IL-1 β , este último tendo sua produção estimulada pelo Mn-TLR4. Tais acontecimentos geram, também, EROS, neuroinflamação, neurodegeneração e mais estímulo do NLRP3, tendo como resultado uma disfunção neuronal. O aumento de IL-1 β pode levar à disfunção ou morte celular de neurônios e oligodendrócitos, influenciando no comprometimento do aprendizado e memória. O Mn causa a redução da APP não amiloidogênica e diminuição da expressão de ADAM 10, que é essencial para a atividade da α -secretase e metabolização da APP. Com a diminuição do ADAM 10 junto com a diminuição sAPP α , causam deficit da LTP e das funções cognitivas.

O Mn também causa a desmetilação de PP2Ac dependente de SAM, que ajuda na neurointoxicação causada por este metal. Quando ocorre essa desmetilação há um aumento de EROS e diminuição de glutathiona, que também pode ser atribuído ao não controle da TAU fosforilada. Anormalidades nas enzimas LCMT-1 e PME-1 que regulam a PP2Ac, foram observadas na DA.

A deleção de NRSF ou REST astrocitária aumenta o deficit motor causado pelo Mn e o comprometimento cognitivo, além de ajudar na redução da proteína TH. Contribui para a elevação da IL-6, IL-1 β , COX-2 e TNF- α e diminuição dos níveis do mRNA e GLT-1. O REST está envolvido na neurotoxicidade GABAérgica induzida pelo Mn (PAJARILLO, *et al.*, 2022).

Foi se observado que, quando há uma regulação positiva de TH, o REST pode ajudar contra a toxicidade do Mn e pode ser uma proteção contra o estresse oxidativo, inflamação e apoptose em neurônios dopaminérgicos (PAJARILLO, *et al.*

2020). Ou seja, o REST tem uma função importante na prevenção ou retardamento em doenças neurodegenerativas.

Um outro fator observado, foi que a superexpressão de SOD2 em camundongos que foram cruzados com outros camundongos, transgênicos e com mutações na APP, teve uma redução de amiloide, do estresse oxidativo e melhora no comprometimento da memória devido a essa superexpressão de SOD2.

Nos ratos, o aumento APP, BACE1, A β , TAU hiperfosforilada e do fragmento C99 amiloidogênicas faz com que ocorra a produção de citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-6, L-18 e IL-1 β) que são liberadas pela micróglia e outras citocinas dependente de NF- κ B. A micróglia também é responsável pela liberação de ligantes de quimiocina.

Pouco ainda se sabe sobre a atuação da autofagia na DA. Porém, sabe-se que o Mn diminui a dopamina, a expressão da proteína do receptor da DA e o TH, que são inibidas (ZHANG, *et al.*, 2013).

Em macacos não foi possível ter uma análise profunda devido à quantidade de artigos encontrados a respeito. Porém, os achados foram bastantes semelhantes aos encontrados em camundongos, pois foi observado que o Mn aumentou a expressão da APP que induz a formação de placas difusas de A β . Além disso, o Mn faz com que a dopamina seja diminuída nos gânglios basais. A exposição desses animais por este metal causou deficit de desempenho dos macacos.

8. CONCLUSÃO

A Doença de Alzheimer é um tipo de demência neurodegenerativa que infelizmente tem aumentado com o decorrer dos anos e com o envelhecimento da população. Uma doença bastante estudada por pesquisadores, mas que ainda não há um tratamento, e sim drogas que amenizam os sintomas.

O Mn é importante para a homeostase do corpo, auxiliando, por exemplo, no metabolismo de proteínas, lipídeos e carboidratos. Porém, pode ser tóxico quando presente em excesso, afetando as funções do cérebro e desencadeando doenças neurodegenerativas, como a DA.

Este estudo foi detalhado em três modelos experimentais: camundongos, ratos e macacos. Todos eles tiveram fatores semelhantes, como por exemplo, em todos os três houve um aumento da APP que induziu a formação de A β . Nos camundongos e macacos, além do aumento da APP, também houve o aumento de BACE 1 e TAU hiperfosforilada. A ocorrência de EROS, estresse oxidativo e aumento de citocinas, como: IL-1 β , IL-6, L-18 e TNF- α , também foram fatores semelhantes encontrados nos animais. Porém, só nos camundongos houve a diminuição da expressão de ADAM10, a desmetilação de PP2Ac e deleção de REST, que também influenciam a TAU, o TH e as citocinas.

Esses achados sugerem que o excesso de Mn é um fator que contribui para a ocorrência de Alzheimer. Isso devido ser responsável por induzir o aumento ou diminuição excessiva de fatores como a APP, A β e TAU, que contribuem para o surgimento de EROS, estresse oxidativo, aumento de citocinas, neuroinflamação e neurodegeneração, que propiciam uma disfunção neural e disfunção sináptica. Todos esses elementos são características da DA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGGARWAL, S; KUMARASWAMI; M. Managing Manganese: The Role of Manganese Homeostasis in Streptococcal Pathogenesis. **Front Cell Dev Biol.** 2022 Jun 21;10:921920. doi: 10.3389/fcell.2022.921920. PMID: 35800897; PMCID: PMC9253540. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2022.921920/full>. Acesso em: 25 ago. 2022.

ANKA, A.U; USMAN, A.B; KAOJE, A.N; *et al.* Potential mechanisms of some selected heavy metals in the induction of inflammation and autoimmunity. **Jornal Europeu de Inflamação.** 2022;20. doi: 10.1177/1721727X221122719. Disponível em: <https://journals-sagepub-com.ez54.periodicos.capes.gov.br/doi/10.1177/1721727X221122719>. Acesso em: 07 fev. 2023.

ASHRAP, P; WATKINS, D.J; MILNE, G.L; FERGUSON, K.K; *et al.* Maternal Urinary Metal and Metalloid Concentrations in Association with Oxidative Stress Biomarkers. **Antioxidantes** 2021, 10, 114. <https://doi.org/10.3390/antiox10010114>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/1/114>. Acesso em: 07 fev. 2023.

BASKULSKI, K.M; SEO, Y.A; HICKMAN, Rf.C; BRANDT, D; *et al.* Heavy Metals Exposure and Alzheimer's Disease and Related Dementias. **J Alzheimers Dis.** 2020;76(4):1215-1242. doi: 10.3233/JAD-200282. PMID: 32651318; PMCID: PMC7454042. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454042/>. Acesso em: 07 jul. 2022.

BEKRIS, L.M; YU C-E; BIRD, T.D; TSUANG, D.W. Review Article: Genetics of Alzheimer Disease. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology.** 2010;23(4):213-227. doi:10.1177/0891988710383571. Disponível em: <https://journals-sagepub-com.ez54.periodicos.capes.gov.br/doi/10.1177/0891988710383571>. Acesso em: 15 ago. 2022.

BOCCARDI, V; PELINI, L; ERCOLANI, S; RUGGIERO, C; MECOCCHI, P. From cellular senescence to Alzheimer's disease: The role of telomere shortening. **Ageing**

Res Rev. 2015 Jul;22:1-8. doi: 10.1016/j.arr.2015.04.003. Epub 2015 Apr 17. PMID: 25896211. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163715000379?via%3Dihub>. Acesso em: 17 ago. 2022.

CHENG, Y.J; LIN, C.H; LANE, H.Y; From Menopause to Neurodegeneration-Molecular Basis and Potential Therapy. **Int J Mol Sci.** 2021 Aug 11;22(16):8654. doi: 10.3390/ijms22168654. PMID: 34445359; PMCID: PMC8395405. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/16/8654>. Acesso em: 21 jul. 2022.

DADALTO, E.V; CAVALCANTE, F.G. O lugar do cuidador familiar de idosos com doença de Alzheimer: uma revisão de literatura no Brasil e Estados Unidos. **Ciência & Saúde Coletiva**, 26(Ciênc. saúde coletiva, 2021 26(1)). <https://doi.org/10.1590/1413-81232020261.38482020>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/CWw8j4HLgyzrDCV389hkZgR/?lang=pt#>. Acesso em: 03 fev 2023.

DELACOURTE, A. De la physiopathologie au traitement de la maladie d'Alzheimer [From physiopathology to treatment of Alzheimer's disease]. **Rev Neurol (Paris)**. 2006 Oct;162(10):909-12. French. doi: 10.1016/s0035-3787(06)75099-8. PMID: 17028557. Disponível em: <https://www-sciencedirect.ez54.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0035378706750998?via%3Dihub>. Acesso em: 07 ago. 2022.

DINIZ, B.S; TEIXEIRA, A.L. Brain-derived neurotrophic factor and Alzheimer's disease: physiopathology and beyond. **Neuromolecular. Med.** 2011 Dec;13(4):217-22. doi: 10.1007/s12017-011-8154-x. Epub 2011 Sep 7. PMID: 21898045. Disponível em: <https://link-springer-com.ez54.periodicos.capes.gov.br/article/10.1007/s12017-011-8154-x>. Acesso em: 07 ago. 2022.

FERINGA, F.M; KANT, R. Cholesterol and Alzheimer's Disease; From Risk Genes to Pathological Effects. Review article **Front. Aging Neurosci.**, 24 June 2021. Sec. Alzheimer's Disease and Related Dementias. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2021.690372/full>. Acesso em: 21 jul. 2022.

GUERREIRO, S; PRIVAT, A.L; BRESSAC, L; TOULORGE, D. CD38 in

Neurodegeneration and Neuroinflammation. **Cells**. 2020 Feb 18;9(2):471. doi: 10.3390/cells9020471. PMID: 32085567; PMCID: PMC7072759. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/2/471>. Acesso em: 21 jul. 2022.

HANRIEDER, J. Preface: Mass spectrometry in Alzheimer disease: This is the Preface for the special issue "Mass Spectrometry in Alzheimer Disease". **JJ Neurochem**. 2021 Oct;159(2):207-210. doi: 10.1111/jnc.15512. PMID: 34665876. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.15512>. Acesso em: 06 jul. 2022.

HARE, D.J; FAUX, N.G; ROBERTS, B.R; VOLITAKIS, I; *et. al.* Lead and manganese levels in serum and erythrocytes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Flagship Study of Ageing, **Metallomics**, Volume 8, Issue 6, June 2016, Pages 628–632. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c6mt00019c>. Acesso em: 19 jan. 2023.

HULLINGER, R; PUGLIELLI, L. Molecular and cellular aspects of age-related cognitive decline and Alzheimer's disease. **Behav Brain Res**. 2017 Mar 30;322(Pt B):191-205. doi: 10.1016/j.bbr.2016.05.008. Epub 2016 May 7. PMID: 27163751; PMCID: PMC5099115. Disponível em: <https://www-sciencedirect.ez54.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0166432816302741?via%3Dihub>. Acesso em: 09 ago. 2022.

HUSAIN, M.A; LAURENT, B; PLOURDE, M. APOE and Alzheimer's Disease: From Lipid Transport to Physiopathology and Therapeutics. **Front Neurosci**. 2021 Feb 17;15:630502. doi: 10.3389/fnins.2021.630502. PMID: 33679311; PMCID: PMC7925634. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7925634/>. Acesso em: 16 ago. 2022.

JANSEN, S; BOLA, L; DESBROW, B; MORGAN, K; *et al.* Nutrition and dementia care: Informing dietetic practice. **Nutricion e Dietetics, Journal of Dietitians Australia**, Vol 72, Ed 1. 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary-wiley.ez54.periodicos.capes.gov.br/doi/10.1111/1747-0080.12144>. Acesso em: 23 ago. 2022.

KILTY, C; CAHILL, S; FOLEY, T; FOX, S. Young onset dementia: implications for employment and finances. **Dementia**. 2023;22(1):68-84. doi:10.1177/14713012221132374. Disponível em: <https://journals-sagepub-com.ez54.periodicos.capes.gov.br/doi/10.1177/14713012221132374>. Acesso em: 11 fev. 2023.

LANE, C.A; HARDY, J; SCHOTT, J.M. Alzheimer's disease. **Eur J Neurol**. 2018 Jan;25(1):59-70. doi: 10.1111/ene.13439. Epub 2017 Oct 19. PMID: 28872215. Disponível em: <https://onlinelibrary-wiley.ez54.periodicos.capes.gov.br/doi/10.1111/ene.13439>. Acesso em: 07 ago. 2022.

LAOUALI, N; BENMARHANIA, T; LANOHEAR, B.P; WEUVE, J; *et al*. Association between blood metals mixtures concentrations and cognitive performance, and effect modification by diet in older US adults. **Environ Epidemiol**. 2022 Jan 25;6(1):e192. doi: 10.1097/EE9.000000000000192. PMID: 35169670; PMCID: PMC8835643. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8835643/>. Acesso em: 22 jan. 2023.

LI, K; LI, J; ZHENG, J; QIN, S. Reactive Astrocytes in Neurodegenerative Diseases. **Aging Dis**. 2019 Jun 1;10(3):664-675. doi: 10.14336/AD.2018.0720. PMID: 31165009; PMCID: PMC6538217. Disponível em: <http://www.aginganddisease.org/EN/10.14336/AD.2018.0720>. Acesso em: 18 ago. 2022.

LIMA, R.R; COSTA, A.M.R; SOUZA, R.D; GOMES-LEAL, W. Inflamação em doenças neurodegenerativas. **Rev. Para. Med.** [online]. 2007, vol.21, n.2, pp.29-34. ISSN 0101-5907. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-59072007000200006. Acesso em: 21 jul. 2022.

Lin, G; Li, X; Cheng, X, Zhao, N; Zheng, W. Manganese Exposure Aggravates β -Amyloid Pathology by Microglial Activation. **Front Aging Neurosci**. 2020 Nov 10;12:556008. doi: 10.3389/fnagi.2020.556008. PMID: 33244298; PMCID: PMC7685005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7685005/>. Acesso em: 03 jan. 2023.

LIU, B; ZHANG, Y; LU, M; SU, Z; *et al.* Extraction and separation of manganese and iron from ferruginous manganese ores: A review. **Minerals Engineering**, volume 131, 15 January 2019, Pages 286-303. Disponível em: <https://www.sciencedirect.ez54.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0892687518304990?via%3Dihub>. Acesso em: 25 ago. 2022.

LIU, Q; BARKER, S; KNUTSON, M.D; Iron and manganese transport in mammalian systems. **Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.** 2021 Jan;1868(1):118890. doi: 10.1016/j.bbamcr.2020.118890. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33091506; PMCID: PMC8996561. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167488920302482?via%3Dihub>. Acesso em: 21 jul 2022.

MA, M; LIAO, Y; HUANG, X; ZOU, C; *et al.* Identification of Alzheimer's Disease Molecular Subtypes Based on Parallel Large-Scale Sequencing. **Front Aging Neurosci.** 2022 Apr 28;14:770136. doi: 10.3389/fnagi.2022.770136. PMID: 35592696; PMCID: PMC9112923. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2022.770136/full>. Acesso em: 08 ago. 2022.

MACCIONI, R.B; MUÑOZ, J.P; BARBEITO, L. The molecular bases of Alzheimer 's disease and other neurodegenerative disorders. **Arch Med Res.** 2001 Sep-Oct;32(5):367-81. doi: 10.1016/s0188-4409(01)00316-2. PMID: 11578751. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0188440901003162>. Acesso em: 12 ago. 2022.

MATOS, E.B.T; KOVACS, M.J. Doença de Alzheimer: a experiência única de cuidadores familiares. **Psicologia USP**, 2020, volume 31, e180023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pusp/a/qd778Gh8P376xvkrqjb5pRm/?lang=pt>. Acesso em: 06 jul. 2022.

MOSCHEM, J.C; GONÇALVES, P. R. Impacto Toxicológico de Metais Pesados: Uma Análise de Efeitos Bioquímicos e Celulares. **Health and Biosciences**, v.1, n.2, ago. 2020.

OU, G.Y; LIN, W.W; ZHAO, W.J. Neuregulins in Neurodegenerative Diseases. **Front Aging Neurosci.** 2021 Apr 9;13:662474. doi: 10.3389/fnagi.2021.662474. PMID:

33897409; PMID: PMC8064692. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2021.662474/full>. Acesso em: 18 ago. 2022.

PAJARILLO, E; DEMAYO, M; DIGMAN, A; NYARKO-DANQUAH, I; *et al.* Deletion of RE1-silencing transcription factor in striatal astrocytes exacerbates manganese-induced neurotoxicity in mice. **Glia**. 2022;70:1886-1901. Disponível em: <https://onlinelibrary-wiley.ez54.periodicos.capes.gov.br/doi/10.1002/glia.24226>. Acesso em: 23 jan. 2023.

PAJARILLO, E; RIZOR, A; SON, D.S; ASCHNER, M; LEE, E. The transcription factor REST up-regulates tyrosine hydroxylase and antiapoptotic genes and protects dopaminergic neurons against manganese toxicity. **J Biol Chem**. 2020 Mar 6;295(10):3040-3054. doi: 10.1074/jbc.RA119.011446. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32001620; PMID: PMC7062174. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7062174/>. Acesso em: 22 jan. 2023.

PAZ, E.G; MENDES, D.J.S; BRITO, S.N; BARBOSA, W.O. Doenças neurodegenerativas em adultos e idosos: um estudo epidemiológico descritivo. **Rev Neurociências**. 2021; 29:1-11. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/12348/8854>. Acesso em: 22 ago. 2022.

PEÑA-BAUTISTA, C; BAQUERO, M; VENTO, M; CHÁFER-PERICÁS, C. Free radicals in Alzheimer's disease: Lipid peroxidation biomarkers. **Clin Chim Acta**. 2019 Apr;491:85-90. doi: 10.1016/j.cca.2019.01.021. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30685358. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898119300452?via%3Dihub>. Acesso em: 17 ago. 2022.

RENU, K; CHAKRABORTY, R; MYAKALA, H; KOTI, R; *et al.* Molecular mechanism of heavy metals (Lead, Chromium, Arsenic, Mercury, Nickel and Cadmium) – induced hepatotoxicity – **A review. Chemosphere**. 2021 May;271:129735. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.129735. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33736223. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653521002046>. Acesso em: 24 ago. 2022.

RINGMAN, J.M; GOATE, A; MASTERS, C.L. *et al.* Dominantly Inherited Alzheimer Network. Genetic heterogeneity in Alzheimer disease and implications for treatment strategies. **Curr Neurol Neurosci Rep.** 2014 Nov;14(11):499. doi: 10.1007/s11910-014-0499-8. PMID: 25217249; PMCID: PMC4162987. Acesso em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11910-014-0499-8>. Disponível em: 15 ago. 2022.

ROCHA, J.A; PIVATO, L.S. Doenças Neurodegenerativas. **UNINGÁ Review.** 2010 Out. No 04(2). p. 90-100. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20130708_184505.pdf. Acesso em: 22 ago. 2022.

SALCEDO-BELLIDO, I; GUTIÉRREZ-GONZÁLEZ, E; GARCÍA-ESQUINAS, E; FERNÁNDEZ, N.L.B; *et al.* Toxic metals in toenails as biomarkers of exposure: A review. **Environ Res.** 2021 Jun;197:111028. doi: 10.1016/j.envres.2021.111028. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33753073. Disponível em: <https://www-sciencedirect.ez54.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0013935121003224?via%3Dihub>. Acesso em: 24 ago. 2022.

SCHAFFERT, J; LOBUE, C; WHITE III, C.L; WILMONTH, K; *et al.* Risk factors for earlier dementia onset in autopsy-confirmed Alzheimer's disease, mixed Alzheimer's with Lewy bodies, and pure Lewy body disease. **Alzheimer's Dement.**2020;16:524–530. Disponível em: <https://alz-journals-onlinelibrary-wiley.ez54.periodicos.capes.gov.br/doi/10.1002/alz.12049>. Acesso em: 04 fev. 2023.

SCHNEIDER, J.S; WILLIAMS, C; AULT, M; GUILARTE, T.R. Chronic manganese exposure impairs visuospatial associative learning in non-human primates. **Toxicol Lett.** 2013 Aug 14;221(2):146-51. doi: 10.1016/j.toxlet.2013.06.211. Epub 2013 Jun 15. PMID: 23778301; PMCID: PMC3864566. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3864566/>. Acesso em: 19 jan. 2023.

SMITH, B; MEDDA, F; GOKHALE, V; DUNCKLEY, T; HULME, C. Recent advances in the design, synthesis, and biological evaluation of selective DYRK1A inhibitors: a

new avenue for a disease modifying treatment of Alzheimer's? **ACS Chem Neurosci**. 2012 Nov 21;3(11):857-72. doi: 10.1021/cn300094k. Epub 2012 Aug 28. PMID: 23173067; PMCID: PMC3503344. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3503344/>. Acesso em: 16 ago. 2022.

SOUZA, M.T; SILVA, M.D. da; CARVALHO, R. Revisão Integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**. 2010; 8(1 Pt 1):102-6. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 04 jan. 2023.

SRIVASTAVA, A; SINGH, R: Dementia: A neurodegenerative disorder. **Int J Pharm Sci & Res** 2019; 10(7): 3113-28. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.10(7).3113-28. Disponível em: <http://ijpsr.com/bft-article/dementia-a-neurodegenerative-disorder/?view=fulltext>. Acesso em: 23 ago. 2022.

SUN, F; OPUR, F.A; KIM, H-N; PRIETO, L.R; CONYERS, C. Dementia-friendly initiatives within the context of COVID-19 pandemic: Challenges and strategies perceived by service professional stakeholders from the USA and China. **Dementia**. 2022;21(5):1714-1733. doi:10.1177/14713012221089416. Disponível em: <https://journals-sagepub-com.ez54.periodicos.capes.gov.br/doi/10.1177/14713012221089416>. Acesso em: 11 fev. 2023.

TAKADA, A. Manganese action in brain function. **Brain Res Rev**. 2003 Jan;41(1):79-87. doi: 10.1016/s0165-0173(02)00234-5. PMID: 12505649. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com.ez54.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0165017302002345?via%3DIhub>. Acesso em: 18 ago. 2022.

TORONTO, C.E; REMINGTON, R. A Step-by-Step Guide to Conducting an Integrative Review. **1st ed. Switzerland: Springer Cham**; 2020. Disponível em: <https://dl.uswr.ac.ir/bitstream/Hannan/141158/1/9783030375034.pdf>. Acesso em: 04 jan 2023.

VITALELA, M.E.A; LÓPEZ-LÓPEZ, M; YESCAS-GOMES, P. Genetics of Alzheimer's disease. **Arch Med Res.** 2012 Nov;43(8):622-31. doi: 10.1016/j.arcmed.2012.10.017. Epub 2012 Nov 8. PMID: 23142261. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0188440912002998?via%3Dihub>. Acesso em: 16 ago. 2022.

WANG, D; ZHANG, J; JIANG, W; CAO, Z; *et al.* The role of NLRP3-CASP1 in inflammasome-mediated neuroinflammation and autophagy dysfunction in manganese-induced, hippocampal-dependent impairment of learning and memory ability. **Autophagy.** 2017 May 4;13(5):914-927. doi: 10.1080/15548627.2017.1293766. Epub 2017 Feb 27. PMID: 28318352; PMCID: PMC5446056. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5446056/>. Acesso em: 25 jan. 2023.

WANG, H; YANG, F; XIN, R; CUI, D. *et al.* The gut microbiota attenuate neuroinflammation in manganese exposure by inhibiting cerebral NLRP3 inflammasome. Received 8 April 2020, Revised 12 June 2020, Accepted 21 June 2020, Available online 1 July 2020, Version of Record 1 July 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220306429?via%3Dihub#section-cited-by>. Acesso em: 15 jan. 2023.

WANG, W; ZHAO, F; MA, X; PERRY, G; ZHU, X. Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances. **Mol Neurodegener.** 2020 May 29;15(1):30. doi: 10.1186/s13024-020-00376-6. PMID: 32471464; PMCID: PMC7257174. Disponível em: <https://molecularneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13024-020-00376-6>. Acesso em: 08 ago. 2022.

WATERS, L.S. Bacterial manganese sensing and homeostasis. **Curr Opin Chem Biol.** 2020 Apr;55:96-102. doi: 10.1016/j.cbpa.2020.01.003. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32086169. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1367593120300041>. Acesso em: 21 jul. 2022.

WU, B; CAI, H; TANG, S; XU, Y; *et al.* Methionine-Mediated Protein Phosphatase 2A Catalytic Subunit (PP2Ac) Methylation Ameliorates the Tauopathy Induced by Manganese in Cell and Animal Models. **Neurotherapeutics**. 2020 Oct;17(4):1878-1896. doi: 10.1007/s13311-020-00930-6. Epub 2020 Sep 21. PMID: 32959271; PMCID: PMC7851222. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7851222/>. Acesso em: 22 jan. 2023

YANG, X; WANG, C. Manganese-Catalyzed Hydrosilylation Reactions. **Chem Asian J**. 2018 Sep 4;13(17):2307-2315. doi: 10.1002/asia.201800618. Epub 2018 Jul 16. PMID: 29781172. Disponível em: <https://onlinelibrary-wiley.ez54.periodicos.capes.gov.br/doi/10.1002/asia.201800618>. Acesso em: 25 ago. 2022.

YANG, Y; ZHANG, J; YANG, X; LI, Z. *et al.* Dysregulated APP expression and α -secretase processing of APP is involved in manganese-induced cognitive impairment. Received 19 March 2021, Revised 20 May 2021, Accepted 21 May 2021, Available online 28 May 2021, Version of Record 28 May 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651321004772?via%3Dihub>. Acesso em: 17 jan. 2023.

ZHANG, W; CHENG, C.Y. Manganese metallurgy review. Part I: Leaching of ores/secondary materials and recovery of electrolytic/chemical manganese dioxide. **Hydrometallurgy**, volume 89, Issues 3–4, December 2007, Pages 137-159. Disponível em: <https://www.sciencedirect.ez54.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0304386X0700179X>. Acesso em: 25 ago. 2022.