

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA  
MESTRADO ACADÊMICO EM BIOQUÍMICA**

**JHULY DORNELES DE MELLO**

**EFEITO DE NANOCÁPSULAS CONTENDO CURCUMINA DIANTE DAS  
ALTERAÇÕES NEUROCOMPORTAMENTAIS E TECIDUAIS EM UM MODELO  
DE DOENÇA DE ALZHEIMER EM ROEDORES**

**URUGUAIANA  
2024**

**JHULY DORNELES DE MELLO**

**EFEITO DE NANOCÁPSULAS CONTENDO CURCUMINA DIANTE DAS  
ALTERAÇÕES NEUROCOMPORTAMENTAIS E TECIDUAIS EM UM MODELO  
DE DOENÇA DE ALZHEIMER EM ROEDORES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioquímica *Stricto sensu* da Universidade Federal do Pampa como requisito parcial para obtenção do título de Mestra em Bioquímica.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Simone Pinton

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Anne Suély Pinto Savall

**URUGUAIANA**

**2024**

d524e de Mello, Jhuly Dorneles

EFEITO DE NANOCÁPSULAS CONTENDO CURCUMINA DIANTE DAS  
ALTERAÇÕES NEUROCOMPORTAMENTAIS E TECIDUAIS EM UM MODELO DE  
DOENÇA DE ALZHEIMER EM ROEDORES / Jhuly Dorneles de Mello.

112 p.

Dissertação (Mestrado)-- Universidade Federal do Pampa,  
MESTRADO EM BIOQUÍMICA, 2024.

"Orientação: Simone Pinton".

1. Nanotecnologia. 2. doenças neurodegenerativas. 3.  
terapias. I. Título.

**JHULY DORNELES DE MELLO**

**EFEITO DE NANOCÁPSULAS CONTENDO CURCUMINA DIANTE DE  
ALTERAÇÕES NEUROCOMPORTAMENTAIS E TECIDUAIS EM UM MODELO  
DE DOENÇA DE ALZHEIMER EM ROEDORES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioquímica *Stricto sensu* da Universidade Federal do Pampa como requisito parcial para obtenção do título de Mestra em Bioquímica.

**Área de concentração:** Bioprospecção molecular

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Simone Pinton

**Coorientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Anne Suély Pinto Savall

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada em: **06 de Dezembro de 2024.**

Banca examinadora:

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Simone Pinton  
Orientadora  
(UNIPAMPA)

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Anne Suély Pinto Savall  
Coorientadora  
(UNIPAMPA)

---

Dra. Karine Ramires Lima  
(UNIPAMPA)

---

Prof. Dr. Leonardo Magno Rambo  
(UNIPAMPA)

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a deus e aos espíritos que me guiam, pela força e amparo para conseguir chegar até aqui, com esta conquista.

Este trabalho é o resultado de uma jornada de alguns anos de aprendizado e desenvolvimento pessoal, e não teria sido possível sem o apoio e a colaboração de várias pessoas e instituições às quais sou profundamente grata.

À minha orientadora, Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Simone Pinton, por sua orientação, paciência e encorajamento ao longo desta pesquisa. Sua experiência e comprometimento foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho, e suas críticas construtivas me ajudaram a crescer academicamente e pessoalmente.

À minha coorientadora, Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Anne Suélly Pinto Saval, que nunca mediu esforços para me motivar nesta caminhada, sendo uma inspiração de pessoa e dedicação imensurável para que todo o trabalho fosse elaborado de forma leve e incrível.

À banca avaliadora pela disponibilidade e aceite do convite neste momento importante da minha vida acadêmica com suas contribuições fundamentais para a continuidade desse trabalho e minha formação a qual acredito estar apenas começando.

Aos meus colegas de laboratório (GPTBE) por toda ajuda, conversas e risadas e aos colegas que fiz em outros laboratórios da UNIPAMPA.

Aos professores e colegas do programa de Pós-graduação, obrigado pelas discussões enriquecedoras e pelo ambiente acolhedor e colaborativo que tornaram o processo de aprendizado mais significativo.

Agradeço também aos meus amigos e familiares, que me ofereceram apoio emocional e compreensão em momentos de dificuldade.

Em especial, ao meu noivo Dérick, que foi meu suporte e minha sorte, durante esta etapa, sendo meu alicerce nos momentos difíceis e de conquistas, e que por alguns meses suportou a distância de ir e vir sempre que possível para Uruguiana, o que hoje em dia teve suas mudanças e desafios, que possamos seguir vivendo dessa forma leve e companheira, apoiando-se nos novos planos e projetos, obrigada por tudo até aqui, te amo!

Aos meus pais e irmãos que sempre acreditaram em mim e me incentivaram a buscar meus sonhos, mesmo nas horas mais desafiadoras.

À Universidade Federal do Pampa e ao Programa de Pós-Graduação em Bioquímica pela estrutura oferecida, que foram essenciais para a realização deste projeto.

À CAPES sou grata pelo apoio financeiro para desenvolver este projeto

Por fim, agradeço a todos aqueles que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho, direta ou indiretamente. Este é um esforço coletivo, e sou imensamente grato por todos que fizeram parte dessa jornada.

## RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) tem sido prevalente à população idosa ocasionando alterações cerebrais, como o acúmulo do peptídeo  $\beta$ -amilóide em placas senis que acarretam em neurodegeneração, neuroinflamação e aumento do estresse oxidativo. Neste contexto, a busca por novos fármacos que possam atuar de forma mais integral na doença, como também retardar sua progressão, são benéficos para a população acometida. Além disso, a procura por novas tecnologias para a elaboração destas novas formulações, novos fármacos, evitando reações medicamentosas, tornam-se consideráveis para melhores resultados. Neste contexto, o desenvolvimento de nanocápsulas (NC) contendo curcumina (CURC) é uma estratégia que pode potencializar os efeitos deste composto por aumentar a sua biodisponibilidade. A curcumina é um composto fenólico que apresenta propriedades farmacológicas como: neuroprotetora, anti-inflamatória, efeito antioxidante, que auxiliam em melhores funções cognitivas e comportamentais da DA. Neste presente trabalho se buscou avaliar o efeito da NC contendo CURC diante de alterações teciduais e mnemônicas em um modelo experimental de DA em roedores. A partir disso, se utilizou de um modelo experimental de DA, na qual se utiliza a administração intracerebroventricular (ICV) de estreptozotocina (STZ) para a indução de alterações neurocomportamentais e teciduais similares à DA. Foram utilizados ratos machos, da linhagem *wistar*, com 12 semanas de vida, pesando entre 250 e 350g, que foram divididos em 6 grupos (n= 9-13 cada), sendo eles: controle, curcumina livre em óleo de canola (CURC), nanocápsulas de curcumina (NC CURC), STZ, STZ+CURC e por fim, o grupo STZ+NC CURC. Os quais receberam uma única injeção ICV bilateral, via cirurgia estereotáxica (com seguintes coordenadas: 0,9mm (posterior) X 1,5mm (lateral) X 3,1mm (profundidade), do veículo (salina) ou STZ (3mg/kg/3 $\mu$ l/sítio) (dia 0). Os animais permaneceram em recuperação e não receberam tratamento do dia 0 ao dia 21. No 22º dia, iniciou-se o tratamento, via oral e diário, durante 14 dias consecutivos, com CURC (6 mg/kg); NC de CURC (6 mg/kg) ou NC vazia. Os ratos realizaram testes comportamentais do campo aberto (Dia 32), reconhecimento do objeto (TRO) (dias 33-34), Y-maze (dia 34) e esquiva inibitória (dias 35). A eutanásia com isoflurano ocorreu no 36º dia, 24 horas após o último tratamento com os fármacos, onde as amostras de córtex pré-frontal e hipocampo foram dissecadas para se realizar análises bioquímicas como a atividade da acetilcolinesterase, da catalase, da proteína de Bradford, níveis de espécies reativas (RS), tióis não proteicos, TBARS, para avaliar o estresse oxidativo (EO), e imunohistoquímica para avaliar neuroinflamação. Os resultados demonstraram que não houve prejuízo na atividade locomotora, tampouco na memória espacial dos animais em nenhum dos grupos. A avaliação da memória no TRO revelou que os animais que receberam a STZ-ICV tiveram declínio na memória e os tratamentos com CURC (em óleo) e NC de CURC foram eficazes em reverter esse efeito, indicando uma melhora na memória de longa duração. Entretanto, apenas o tratamento com NC de CURC foi capaz de reverter o prejuízo causado pelo STZ durante a esquiva inibitória, reforçando sua eficácia e restaurando a memória aversiva de longa duração. Os tratamentos com a CURC em ambas as formulações foram capazes de inibir a atividade da acetilcolinesterase no córtex pré-frontal, a qual foi aumentada pela STZ-ICV. Mas apenas a NC de CURC foi capaz de reverter a diminuição dos tióis não proteicos e a inibição da catalase induzidas pela STZ no córtex pré-frontal. Além disso, apenas o tratamento com a NC de CURC foi efetiva em diminuir a ativação astrocitária (GFAP) induzida pela STZ no hipocampo dos ratos. Com base nestes resultados, demonstramos que o tratamento com CURC e NC de CURC restauraram a memória dos ratos, ora prejudicada pela STZ-ICV, e que o tratamento com a NC de CURC foi eficaz em restaurar os marcadores teciduais de estresse oxidativo e neuroinflamação.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Curcumina; Neurodegeneração; Neuroproteção; Estresse Oxidativo; Memória.



## ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) has become prevalent in the elderly population, causing brain alterations such as the accumulation of  $\beta$ -amyloid peptide in senile plaques, which leads to neurodegeneration, neuroinflammation and increased oxidative stress. In this context, the search for new drugs that can act more comprehensively on the disease, as well as slowing down its progression, is beneficial for the affected population. In addition, the search for new technologies to develop these new formulations, new drugs, avoiding drug reactions, is becoming considerable for better results. In this context, the development of nanocapsules (NC) containing curcumin (CURC) is a strategy that could potentiate the effects of this compound by increasing its bioavailability. Curcumin is a phenolic compound that has pharmacological properties such as neuroprotective, anti-inflammatory and antioxidant effects, which help improve cognitive and behavioral functions in AD. The aim of this study was to evaluate the effect of NC containing CURC on tissue and mnemonic alterations in an experimental model of AD in rodents. An experimental model of AD was used, in which intracerebroventricular (ICV) administration of streptozotocin (STZ) is used to induce neurobehavioral and tissue alterations similar to AD. Twelve-week-old male wistar rats weighing between 250 and 350g were divided into 6 groups (n= 9-13 each): control, free curcumin in canola oil (CURC), curcumin nanocapsules (NC CURC), STZ, STZ+CURC and finally the STZ+NC CURC group. They received a single bilateral ICV injection, via stereotactic surgery (with the following coordinates: 0.9mm (posterior) X 1.5mm (lateral) X 3.1mm (depth), of vehicle (saline) or STZ (3mg/kg/3 $\mu$ l/site) (day 0). The animals remained in recovery and received no treatment from day 0 to day 21. On day 22, treatment began, orally and daily, for 14 consecutive days, with CURC (6 mg/kg); NC of CURC (6 mg/kg) or empty NC. The rats underwent behavioral tests of the open field (Day 32), object recognition (ORT) (Days 33-34), Y-maze (Day 34) and inhibitory avoidance (Day 35). Euthanasia with isoflurane took place on the 36th day, 24 hours after the last drug treatment, where samples of the prefrontal cortex and hippocampus were dissected to carry out biochemical analyses such as the activity of acetylcholinesterase, catalase, Bradford protein, levels of reactive species (RS), non-protein thiols, TBARS, to assess oxidative stress (OS), and immunohistochemistry to assess neuroinflammation. The results showed that there was no damage to the locomotor activity or spatial memory of the animals in any of the groups. The evaluation of memory in the ORT revealed that the animals receiving STZ-ICV had a decline in memory and the treatments with CURC (in oil) and CURC NC were effective in reversing this effect, indicating an improvement in long-term memory. However, only treatment with CURC NC was able to reverse the damage caused by STZ during inhibitory avoidance, reinforcing its efficacy and restoring long-term aversive memory. Treatment with CURC in both formulations was able to inhibit acetylcholinesterase activity in the prefrontal cortex, which was increased by STZ-ICV. But only CURC NC was able to reverse the decrease in non-protein thiols and the inhibition of catalase induced by STZ in the prefrontal cortex. Furthermore, only treatment with CURC NC was effective in decreasing STZ-induced astrocyte activation (GFAP) in the rat hippocampus. Based on these results, we demonstrate that treatment with CURC and CURC NC restored memory in rats, which was impaired by STZ-ICV, and that treatment with CURC NC was effective in restoring tissue markers of oxidative stress and neuroinflammation.

Keywords: Alzheimer's disease; Curcumin; Neurodegeneration; Neuroprotection; Oxidative stress; Memory.

## LISTA DE FIGURAS

### Revisão da literatura

Figura 1 - Esquema da estrutura fisiológica cerebral e seus neurônios em a) cérebro saudável e b) Cérebro afetado pela DA.....	22
Figura 2 - Estrutura química da Estreptozotocina (STZ) - Vias metabólicas da Curcumina em ratos.....	40
Figura 3 - Vias metabólicas da curcumina em ratos/roedores.....	46
Figura 4 - Barreira hematoencefálica semipermeável e via de transmigração das nanocápsulas (NCs).....	55

### Artigo Científico

Figure 1 - Schematic representation of the experimental design .....	69
Figure 2 - The NC CURC treatment restored the long-term memory impairment induced by STZ (icv) in rats in the ORT .....	73
Figure 3 - The NC CURCc treatment restored the aversive memory impairment induced by STZ (icv) in rats in the inhibitory avoidance test.....	74
Figure 4 - NC CURCc treatment the depletion of NPSH levels and the inhibition of CAT activity in different cerebral structures of rats exposed to STZ (icv) .....	75
Figure 5 - Both NC CURC and CURC treatments inhibited the AChE activity enhanced by STZ in the rat prefrontal cortex .....	76
Figure 6 - NC CURC treatment restored the GFAP content activated by STZ in the cerebral structures of rats .....	77

## LISTA DE TABELAS

### Revisão da literatura

Tabela 1 - Representação da progressão dos sinais e sintomas clínicos da DA em diferentes estágios.....	23
---	----

### Artigo Científico

Table 1 - The groups did not differ regarding the open field and Y-maze tests.....	72
Table 2- The groups did not differ in ROS and TBARS levels as markers of oxidative stress.....	75

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A $\beta$  - Beta Amilóide  
Ach - Acetilcolina  
AchE - Acetilcolinesterase  
BHE - Barreira Hematoencefálica  
CE - Córtex Entorrinal  
COX2 - Ciclooxigenase-2  
CPF - Córtex Pré-Frontal  
CURC- Curcumina  
DA- Doença De Alzheimer  
EO- Estresse Oxidativo  
EN- Emaranhados Neurofibrilares  
EROs- Espécies Reativas de Oxigênio  
GFAP- Proteína ácida fibrilar glial  
GPx- Glutathione Peroxidase  
ICV - Injeção Intracerebroventricular  
IL-1 - Interleucina-1  
IL-6 - Interleucina-6  
I.P. - Injeção Intraperitoneal  
LCR- Líquido Cefalorraquidiano  
mAChRs - Receptores Muscarínicos de Acetilcolina  
NC – Nanocápsulas  
NCL - Nanocápsula Lipídica  
NC-CURC- Nanocápsulas de Curcumina  
NFkB - Fator Nuclear Kappa B  
NO- Óxido Nítrico  
PPA - Proteína Precursora De Amilóide  
PS-Placas Senis  
P80- Polissorbato 80  
SNC – Sistema nervoso central  
STZ – Estreptozotocina  
SOD- Superóxido Dismutase  
TNF-  $\alpha$  - Fator de necrose tumoral- $\alpha$

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>18</b>
<b>2 CONCEITOS GERAIS E REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>21</b>
<b>2.1 Doença de Alzheimer (DA).....</b>	<b>25</b>
<b>2.1.1 Aspectos Epidemiológicos da DA: Prevalência, Incidência e Fatores Associados...25</b>	
<b>2.1.2 As estruturas cerebrais e seu papel na memória e na DA .....</b>	<b>26</b>
<b>2.1.3 Aspectos Neurobiológicos da Memória na Doença de Alzheimer .....</b>	<b>29</b>
<b>2.1.4 O papel da neuroinflamação na neurodegeneração e memória .....</b>	<b>31</b>
<b>2.1.5 O papel do estresse oxidativo na Doença de Alzheimer.....</b>	<b>34</b>
<b>2.2 Uso da Etreptozotocina Itracerebroventricular como modelo experimental da Doença de Alzheimer.....</b>	<b>37</b>
<b>2.3 Curcumina .....</b>	<b>41</b>
<b>2.4 Efeitos neuroprotetores da curcumina na memória .....</b>	<b>45</b>
<b>2.5 A Acetilcolinesterase e sua função na modulação dos mecanismos de memória cognitiva.....</b>	<b>48</b>
<b>2.6 Nanotecnologia e sua aplicabilidade .....</b>	<b>49</b>
<b>2.7 Efeitos das nanocápsulas de curcumina .....</b>	<b>53</b>
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>57</b>
<b>3.1 Objetivo geral .....</b>	<b>57</b>
<b>3.2 Objetivos específicos .....</b>	<b>57</b>
<b>4 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE .....</b>	<b>58</b>
<b>5 DESENVOLVIMENTO .....</b>	<b>61</b>
<b>5.1 Artigo científico publicado na revista <i>Brain Science</i> .....</b>	<b>62</b>
<b>6 CONCLUSÃO. ....</b>	<b>80</b>
<b>PERSPECTIVAS .....</b>	<b>81</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>82</b>
<b>ANEXO A- CARTA DE APROVAÇÃO DO CEUA.....</b>	<b>114</b>

## APRESENTAÇÃO

O presente documento de Dissertação de Mestrado está dividido em três partes principais:

A **PARTE I** abrange a introdução e a revisão teórica da literatura, que foi utilizada para a construção da hipótese desta dissertação. Na PARTE I ainda são apresentados os objetivos deste estudo, sua justificativa e hipótese.

A **PARTE II** compreende a metodologia e os resultados obtidos, sendo apresentado no Artigo I. Assim, a metodologia adotada nesta pesquisa, assim como os resultados provenientes dela, estão apresentados no formato de artigo científico (Artigo I) publicado na revista *Brains Sciences*.

Por fim, a **PARTE III** apresenta a conclusão, as referências bibliográficas e as perspectivas que poderão ser estar presentes em trabalhos futuros.



## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA), é uma doença neurodegenerativa progressiva e crônica que se manifesta pela deterioração cognitiva e da memória, que envolve a formação de emaranhados fibrilares intraneuronais, a deposição de placas amiloides, resultando na disfuncionalidade da acetilcolinesterase (AChE), aumentando assim, o estresse oxidativo (EO), neuroinflamação e a morte de neuronal (MANKIN *et al.*, 2020).

Desta maneira, observa-se o comprometimento progressivo das atividades do cotidiano, como déficits de memória, declínio cognitivo, perturbações no sono, dentre uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e alterações comportamentais, sendo mais prevalente na população idosa (BRILKOVA *et al.*, 2022).

A DA é uma das causas mais comum de demência, responsável por cerca de 60-80% de todos casos, e uma das principais fontes de morbidade e mortalidade na população idosa (MORLEY *et al.*, 2018). Ela acomete indivíduos na faixa etária senil (a partir dos 65 anos) e pré-senil (antes dos 65 anos) (HODSON, 2018). Globalmente, cerca de 47 milhões de pessoas são afetadas pela demência (ARAÚJO *et al.*, 2023). Assim como a maioria das demências neurodegenerativas, a prevalência da DA aumenta com a idade, variando de 0,16% entre indivíduos com 65-69 anos a 23,4% em indivíduos com mais de 85 anos (ERATNE *et al.*, 2018).

A idade é considerada o principal fator de risco para a DA. O sexo também é um fator de risco, especialmente no caso do sexo feminino, devido às mudanças hormonais e metabólicas que podem influenciar o surgimento e a evolução da demência. Além disso, a maior longevidade das mulheres e o menor acesso à educação formal são fatores que contribuem para esse risco (BLOOMBERG *et al.*, 2021; PARANJPE *et al.*, 2021).

Atualmente, sabe-se que a doença é dividida em tipo esporádico e familiar e, além disso, ela é dividida em diferentes fases, conforme o grau de comprometimento cognitivo e perda de capacidades funcionais, abrangendo desde a fase pré-clínica ou assintomática, passando pelo comprometimento cognitivo leve, até a fase de demência, que é subdividida em estágios leve, moderado e grave (FROTA *et al.*, 2011; SMID *et al.*, 2022; KUMAR *et al.*, 2024). Estes por sua vez, são diagnosticados num conjunto abrangente de avaliações destinadas a caracterizar a etiologia do declínio cognitivo e identificar patologias por meio de



exames laboratoriais e exames de imagem, pelos quais se obtêm alguns achados clínicos (BOMASANG-LAYNO *et al.*, 2021).

Julga-se, todavia, pertinente a necessidade de encontrar medidas terapêuticas para esta doença, visto que a mesma ainda não apresenta cura, mas existem agentes farmacológicos, que proporcionam um alívio sintomático da doença, porém, como contrapartida, apresentam efeitos colaterais significativos (BRIGGS *et al.*, 2016; PENG, Y. *et al.*, 2023; AILIOAIE *et al.*, 2023;). Neste sentido, nota-se que os tratamentos atualmente utilizados clinicamente ainda não são suficientes para controle e combate da doença, pois avaliam temporariamente alguns sintomas, mas não abrandam o declínio gradual das atividades diárias, da comunicação, e do comportamento social (CAPPA, 2018; YIANNOPOULOU *et al.*, 2020; PASSERI *et al.*, 2022).

Por este meio, percebe-se que é necessário o uso de produtos nutracêuticos que possam auxiliar em um melhor quadro clínico, como também ofertar melhor qualidade de vida dos indivíduos com a DA (CHEN *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2018). Para isso, este estudo buscou avaliar a curcumina (CURC), composto proveniente da raiz da *Curcuma longa* conhecida popularmente como açafrão-da-terra, como uma estratégia para minimizar os danos teciduais e na memória, decorrentes de danos no metabolismo e sinalização celular em um modelo de DA. A CURC é um composto polifenólico, proveniente de rizomas da *Curcuma longa*, com coloração amarelo-ouro, que apresenta diversas propriedades farmacológicas como efeitos antioxidante, anti-inflamatórios, analgésicos e neuroprotetores (FIDELIS *et al.*, 2019; SLIKA *et al.*, 2019).

Diversos estudos em modelos, atestam a capacidade neuroprotetora da CURC em doenças neurodegenerativas, especialmente na DA, assim como há evidências, que revelam a capacidade da CURC de ligar-se às placas  $\beta$ -amilóides (A $\beta$ ), reduzindo assim a carga da placa, dessa maneira atrasando a progressão da DA. (COLE *et al.*, 2007; SUSANA,2017; PIRES,2022). No entanto, uma das limitações desse composto é a sua baixa solubilidade aquosa e permeabilidade, resultando em baixa biodisponibilidade e consequente limitação para a administração pela via oral (HEGER *et al.*, 2013; SUETH-SANTIAGO *et al.*, 2015; DE ALMEIDA *et al.*, 2022).

Desta maneira, busca-se aliar a utilização da nanotecnologia, com o uso de nanocápsulas (NC) as quais possuem como principal objetivo, envolver o fármaco liberando-o

para o organismo de forma gradativa de modo que as nanocápsulas, sejam utilizadas como uma forma de “estoque” da substância a ser ingerida como tratamento. (UROSEVIC *et al.*, 2022; BERTONCINI-SILVA *et al.*, 2024). Em conjunto com os fármacos, as NC apresentam-se como uma alternativa, visto que, são materiais que conseguem liberação controlada do fármaco, frequentemente descritos como “*Drug Delivery Systems*” (Sistemas de entrega de medicamentos), que oferecem inúmeras vantagens quando comparados a outros de dosagem convencional (ADEPU *et al.*, 2021; EZIQUE *et al.*, 2023).

Dentre elas estão, a proteção do fármaco, aumento da eficácia terapêutica, liberação progressiva e controlada, diminuição da toxicidade, diminuição da instabilidade e decomposição de compostos mais sensíveis, direcionamento para o organismo-alvo e a possibilidade de incorporação de substâncias hidrofílicas e lipofílicas, diminuição da dose e administração, e melhor aceitação do paciente quanto à terapia (PIMENTEL *et al.*, 2007; FONSECA *et al.*, 2024).

Dada a relevância da temática, foram investigadas metodologias que replicassem as características sintomáticas similares da DA em roedores utilizando o método de injeção intracerebroventricular (i.c.v.), no qual se administra a 2-deoxi-2-(3-(metil-3-nitrosoureido)-D-glicopiranosose, conhecida como estreptozotocina (STZ), que em roedores ocasiona sinais e sintomas similares à DA (BASSANI, 2017).

A STZ, quando administrada por via i.c.v. nos roedores induz sinais nos animais semelhantes aos sintomas da DA esporádica em humanos, resultando em neuroinflamação progressiva, EO e disfunção mitocondrial, bem como deposição marcada de A $\beta$  e hiperfosforilação da proteína tau no hipocampo, conseqüentemente afetando aprendizagem significativa e deficiências cognitivas, como a memória (QUEIROZ, 2016).

Diante disso, diversos estudos indicam o promissor efeito benéfico da CURC em doenças neurodegenerativas (ISHRAT *et al.*, 2009; BASSANI, 2017; ABRAHAMS *et al.*, 2019), contudo, considerando as limitações do uso na sua forma livre, buscamos apontar o efeito de nanoformulações de CURC sendo mais eficazes em animais contra prejuízos comportamentais e neuroquímicos induzido pela STZ.

## 2 CONCEITOS GERAIS E REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 DOENÇA DE ALZHEIMER

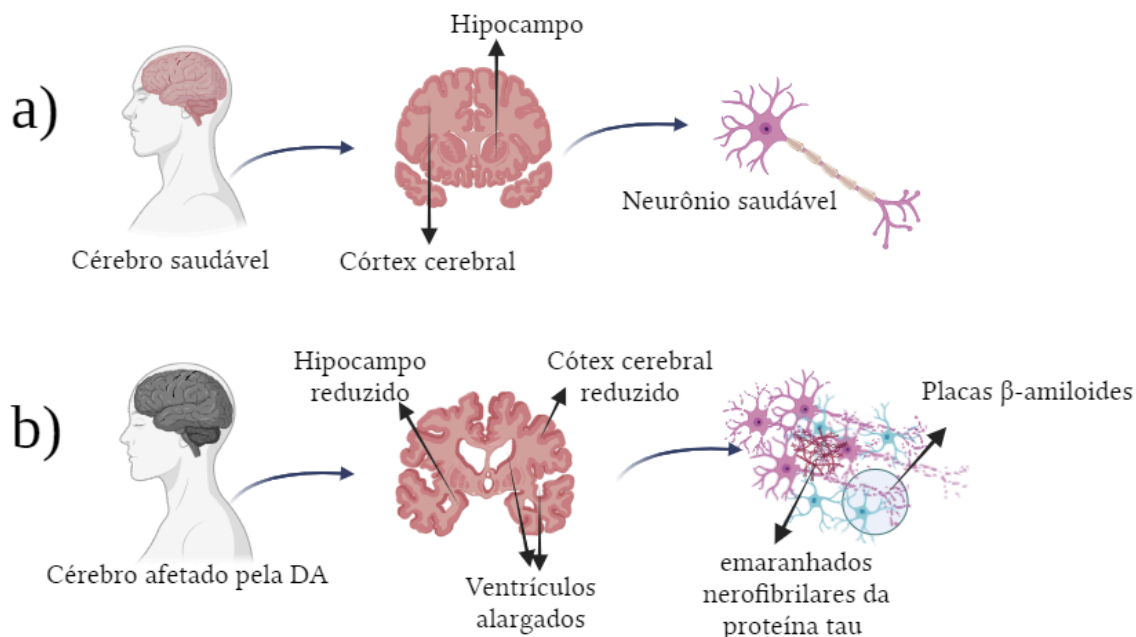
A DA apresenta um mecanismo ainda não totalmente elucidado. No entanto, há evidências que observaram o depósito do peptídeo A $\beta$  em placas senis e emaranhados neurofibrilares (EN), consequentes da hiperfosforilação da proteína tau, estas alterações localizam-se em diferentes regiões do cérebro, especialmente no hipocampo e córtex pré-frontal (MACHADO *et al.*, 2020; RAO *et al.*, 2022; MONTERO-CALLE *et al.*, 2023; HUANG *et al.*, 2022).

Deste modo, as consequências neuropatológicas resultam em neurodegeneração, neuroinflamação e aumento do EO, assim como a perda de neurônios prejudicando conexões sinápticas, acarretando em perda gradual do volume cerebral dificultando as funções cognitivas e memória (KARVANDI *et al.*, 2023).

A DA é caracterizada classicamente por duas etapas marcantes: deposição de placa A $\beta$  e EN de tau hiperfosforilada. A demência é uma síndrome clínica caracterizada por declínio progressivo em dois ou mais domínios cognitivos, incluindo memória, linguagem, funções executivas e viso-espaciais, personalidade e comportamento, que causam perda de habilidades para realizar atividades instrumentais e/ou básicas da vida diária (LINI *et al.*, 2020; SMID *et al.*, 2022).

Os principais atributos da DA são placas senis ou placas A $\beta$  geradas pela clivagem anormal da proteína precursora de amilóide (PPA) e EN produzidos pela hiperfosforilação da tau como representados de forma ilustrativa na figura 1 (ZHANG *et al.*, 2023).

Figura 1. A estrutura fisiológica do cérebro e dos neurônios no a) cérebro saudável e b) no cérebro da DA.



Fonte: (adaptada de BREIJYEH, Z. *et al.*, 2020)

As placas A $\beta$  desenvolvem-se inicialmente nas regiões do neocórtex basal, temporal e orbitofrontal do cérebro e, em estágios posteriores, progridem por todo o neocórtex, hipocampo, diencéfalo e gânglios da base. Em casos críticos, as placas A $\beta$  são encontradas em todo o mesencéfalo, tronco cerebral inferior e córtex cerebelar (DE FALCO *et al.*, 2015).

Caracterizada pelo acúmulo da proteína tau fosforilada, predominante no hipocampo, córtex cerebral e lobo temporal, a DA é marcada pela formação de placas de  $\beta$ -amiloide, que se tornam densas ao longo do tempo, resultando em um aumento das placas senis no hipocampo (KUMAR, *et al.*, 2024). Essas diferentes conformações da proteína, que normalmente desempenham funções essenciais, levam à perda de neurônios e, conseqüentemente, à disfunção mitocondrial, EO, falência de neurotransmissores e neuroinflamação (SILVA, 2021).

Há estudos recentes, nos quais encontrou-se uma isoforma da proteína ApoE que apresenta alterações funcionais e que resultam em alterações no metabolismo associadas à fisiopatologia da DA, como uma maior expressão da proteína A $\beta$  e maior formação de EN (SERENIKI *et al.*, 2008; DE FALCO *et al.*, 2015; MACHADO *et al.*, 2020). Além desta importante função, apresenta um papel importante no transporte de lipídeos no sistema

nervoso central (SNC), regulando a sobrevivência e formação de novos neurônios (YANG *et al.*, 2023).

A maioria dos indivíduos com DA recém diagnosticada recebem como tratamento um inibidor da colinesterase para tratamento sintomático da cognição e funcionamento global (KHAN, *et al.*, 2020; RENAME, 2022). Estes, apresentam conteúdo cerebral reduzido de colina acetiltransferase, o que leva a uma diminuição na síntese de acetilcolina (ACh) e comprometimento da função colinérgica cortical. Os inibidores da colinesterase (donepezil, rivastigmina e galantamina) aumentam a transmissão colinérgica pela inibição da colinesterase na fenda sináptica e fornecem benefício sintomático modesto em idosos acometidos pela DA (ARAÚJO *et al.*, 2023).

A DA apresenta alguns estágios, sendo geralmente fragmentada em estágios que retratam a progressão dos sinais e sintomas clínicos da doença, sendo relatados os principais na tabela 1 abaixo:

**Tabela 1 - Representação da progressão dos sinais e sintomas clínicos da DA em diferentes estágios.**

<b>Estágio</b>	<b>Danos ao hipocampo</b>	<b>Sinais e sintomas gerais</b>	<b>Referências</b>
Pré-clínico	Durante o estágio pré-clínico, o hipocampo começa a ser afetado pela deposição de placas de A $\beta$ e emaranhados de proteína tau, mas esses danos ainda não são suficientes para causar sintomas visíveis.	Sem sinais e sintomas clínicos visíveis, mas com alterações neurobiológicas como acúmulo de A $\beta$ , afetando o hipocampo e o córtex. Biomarcadores no Líquido Cefalorraquidiano (LCR) indicam risco aumentado.	SALLOWAY <i>et al.</i> , 2014; RAJMOHAN <i>et al.</i> , 2016.
Leve	A degeneração aumenta, levando à morte neuronal. Assim como, a capacidade de formar novas memórias começa a ser comprometida. A	Problemas de memória, dificuldade em lembrar informações recentes, desorientação, perda de noção de tempo e	PAST, 2021; RAI <i>et al.</i> , 2021.

	perda sináptica (conexões entre neurônios) se intensifica.	espaço, alterações de humor.	
Moderado	O dano agrava-se disseminando-se para outras áreas do cérebro, como o córtex cerebral, afetando a memória e a orientação espacial. O volume do hipocampo diminui significativamente.	Disseminação da doença por áreas do córtex cerebral, desorientação aumentada, dificuldade em reconhecer familiares, falar, ler, escrever e alterações comportamentais.	SCHILLING <i>et al.</i> , 2022; KUMAR <i>et al.</i> , 2024.
Avançado	Encontra-se severamente atrofiado, e a maior parte dos neurônios dessa região já foi perdida. O processo de neurodegeneração se expande por outras partes do cérebro, comprometendo funções cognitivas e motoras.	Disseminação da doença para todo o córtex, acúmulo grave de placas neuríticas e EN, dificuldade em reconhecer familiares, dependência total para atividades diárias, problemas de mobilidade, cuidados paliativos.	SHEPPARD <i>et al.</i> , 2020; RODRIGUES <i>et al.</i> , 2022.

**Fonte:** Autoria própria, 2024. Adaptado de SALLOWAY *et al.*, (2014); RAJMOHAN (2016); PAST (2021); RAI *et al.*, (2021); SCHILLING *et al.*, (2022); KUMAR *et al.*, (2024); SHEPPARD *et al.*, (2020); RODRIGUES *et al.*, (2022).

### **2.1.1 Aspectos epidemiológicos da doença de Alzheimer: prevalência, incidência e fatores associados**

A DA é atualmente contemplada como uma das dificuldades médicas, econômicas e sociais mais graves que desafiam nossa sociedade e prevê-se que se torne ainda mais problemática nas próximas décadas (KOCH *et al.*, 2022; CRAWFORD *et al.*, 2019; BRAVEMAN *et al.*, 2014).

A DA a cada 5 anos, têm-se um aumento progressivo e sucessivo de casos, contabilizando indivíduos com idade entre 60 a 64 anos (5%) e atingindo até 40% ou mais na população da faixa etária de 85 a 89 anos (KUMAR *et al.*, 2016; KUMAR *et al.*, 2024). Neste contexto, estima-se que em 2050, 1 em cada 85 pessoas serão acometidas pela patologia, sendo considerada pela OMS a sétima maior causa de morte mundial entre adultos (OMS, 2021; BROOKMEYER *et al.*, 2007).

A DA afeta preferencialmente pessoas com idade igual ou superior a 65 anos, sendo que a sua incidência sofre um aumento exponencial com a idade (CUMMINGS *et al.*, 2018). No Brasil obteve-se, um aumento de 49% no número de mortes pela DA, entre 2009 e 2019, dispondo-a como a sétima maior causa de morte (PASCHALIDIS *et al.*, 2023).

Portadores da DA de início precoce geralmente apresentam sintomas típicos, como alterações de linguagem, visuais, de humor e de comportamento, em vez de uma perda predominante de memória (TRUZZI *et al.*, 2005; RIBEIRO *et al.*, 2021; YANG *et al.*, 2021; MOREIRA *et al.*, 2022).

A DA pode ser esporádica ou familiar. Na sua forma esporádica, a DA é considerada a forma mais comum de demência, contribuindo com 60 a 70% dos casos, com seu início em torno dos 65 anos de idade (BEKRIS *et al.*, 2010). E as características da DA hereditária provavelmente são relacionadas a diferentes mutações nos genes, os quais codificam a APP, sendo transmitida de uma geração para outra (PAULA, 2022).

Em sua forma esporádica da DA, têm-se como fatores de risco: a idade avançada, estilo de vida e condições de saúde apresentando comorbidades e condições crônicas de saúde (STERN, 2006; MORENO-GONZALEZ *et al.*, 2020, MACIEJEWSKA *et al.*, 2021; KHEMKA *et al.*, 2023). Além disso, acredita-se que estes fatores influenciam no mecanismo

fisiopatológico da DA, de modo que esta seja composta pela junção de fatores genéticos, ambientais e estilo de vida favorecendo o desenvolvimento desta condição. (SCHELTENS *et al.*, 2016; KUMAR *et al.*, 2024).

Já a DA familiar é considerada menos frequente, afetando cerca de 5-10% dos casos na população. Geralmente se manifesta em idades mais jovens (antes dos 65 anos) e tem um padrão hereditário claro, sendo associada a mutações e genes específicos, como os da presenilina que influenciam na produção metabólica APP. Sendo seu mecanismo mediado pelo padrão de herança autossômica dominante, onde uma mutação em um dos genes pode resultar na doença em seus descendentes. (VAN DER KANT *et al.*, 2015; TANZI, 2012).

### **2.1.2 . As estruturas cerebrais e seu papel na memória e na Doença de Alzheimer**

O hipocampo é uma região essencial do cérebro, responsável pela formação de novas memórias (EICHENBAUM, 2017; LISMAN *et al.*, 2017; SCHWAB *et al.*, 2020). Além disso, desempenha um papel crucial no aprendizado, sendo uma das primeiras regiões afetadas pela DA (DOVROLIS *et al.*, 2022; RAO *et al.*, 2022; SALTA *et al.*, 2023). Ele é particularmente importante na formação da memória episódica, que envolve a recordação de eventos passados. (DICKERSON *et al.*, 2009; MOSCOVITCH *et al.*, 2016; RAO *et al.*, 2022).

O hipocampo desempenha um papel crucial na neurogênese adulta, o processo de formação de novos neurônios, que é essencial para funções de memória e aprendizado (MU *et al.*, 2011; KITAMURA *et al.*, 2014; YAU *et al.*, 2015; TODA *et al.*, 2018). Em pacientes com DA, observa-se um declínio significativo na neurogênese no hipocampo, especialmente nas regiões responsáveis pela geração de novos neurônios, como a zona subgranular do giro denteado (MU *et al.*, 2011; BABCOCK *et al.*, 2021; SALTA *et al.*, 2023; GEIGENMÜLLER *et al.*, 2024).

Na DA, as conexões entre o hipocampo e o córtex entorrinal (CE) se deterioram progressivamente, afetando gravemente a capacidade de formação e recuperação de novas memórias (DICKERSON *et al.*, 2009; MANKIN *et al.*, 2020). Para mais, as mutações genéticas ligadas ao Alzheimer, como as encontradas nas presenilinas e no APP, contribuem para essa redução da neurogênese, exacerbando o declínio cognitivo ao longo do tempo (NEWMAN *et al.*, 2006; ZHOU *et al.*, 2011; ARBER *et al.*, 2021).



Alterações na conectividade entre o hipocampo e outras regiões do lobo temporal, como o córtex parahipocampal, são observadas em pacientes com Alzheimer (BERRON *et al.*,2020; SCHWAB *et al.*,2020; DAUTRICOURT *et al.*,2021; HRYBOUSKI *et al.*,2023).

Essas disfunções cognitivas contribuem para o comprometimento cognitivo progressivo, impactando funções como a memória espacial e a formação de novas memórias. (GAZOVA *et al.*, 2012; BROWN *et al.*,2019; SCHWAB *et al.*,2020; SILVA *et al.*,2023). Na DA, o hipocampo sofre atrofia significativa, resultando em uma desconexão funcional entre ele e outras áreas do cérebro, como o córtex temporal posterior. (DETURE *et al.*, 2019; SCHWAB *et al.*,2020; RAO *et al.*,2022).

A deterioração do hipocampo está associada ao acúmulo de proteínas A $\beta$  e tau, que levam à morte dos neurônios, contribuindo para a atrofia cerebral e o comprometimento cognitivo progressivo (MU *et al.*,2011; RAJMOHAN *et al.*, 2016; HAMPEL *et al.*,2021; ZHANG *et al.*,2023).

Em idosos ou pacientes com DA, acelera-se a perda neuronal, prejudicando a plasticidade sináptica e a adaptação do cérebro a novos estímulos e estresses, perpetuando o declínio cognitivo (DETURE *et al.*,2019; PUTHUSSERYPPADY *et al.*,2020; WU, A. *et al.*, 2023). Também se observa uma degeneração progressiva do hipocampo, com a acumulação de emaranhados neurofibrilares e placas de  $\beta$ -amilóide, o que leva à perda de neurônios e sinapses, acarretando em redução na neurogênese (MU *et al.*,2011; DETURE *et al.*,2019; FURCILA *et al.*,2019).

Na DA, a função do hipocampo se torna severamente comprometida. A perda de tecido nessa região, conhecida como esclerose hipocampal, é observada em uma parcela significativa dos pacientes com demência (HOKKANEN *et al.*,2017; RAO *et al.*,2022). Essa degeneração estrutural e funcional do hipocampo explica o declínio acentuado das capacidades de memória e orientação dos indivíduos afetados, como também, de sintomas cognitivos típicos da doença (DETURE *et al.*,2019; RAO *et al.*,2022; GAO *et al.*,2023).

Isso pode ser observado em estudos com modelos animais e humanos, que mostram a diminuição na proliferação de novas células neuronais no giro denteado, uma sub-região do hipocampo, comprometendo a capacidade de formar novas memórias e exacerbando os sintomas da doença, o que está associado ao acúmulo de placas de amiloide e à disfunção de

proteínas relacionadas, como a tau (CÂMARA, 2019; BABCOCK *et al.*, 2021; GOEL *et al.*, 2022).

A neuroinflamação, frequentemente causada por estresse, infecções, disfunções metabólicas ou acúmulo de proteínas tóxicas, ativa células gliais, como micróglia e astrócitos, levando à liberação de mediadores inflamatórios (IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ ) (KWON *et al.*, 2020; WU, A. *et al.*, 2023). Esses mediadores inibem a proliferação e diferenciação de células-tronco neurais, reduzindo a neurogênese. (VALERO *et al.*, 2017).

Em outras palavras, o hipocampo possui papel formador e recuperativo da memória, enquanto o córtex pré-frontal acumula características de memórias relacionadas a um conjunto de experiências conectadas que governam várias decisões de memória, quando há um contexto, o córtex pré-frontal é visto influenciando a recuperação de memórias no hipocampo, bem como em outras áreas do cérebro (PRESTON *et al.*, 2013; ANDERSON *et al.*, 2021; SCHWABE *et al.*, 2022).

O CPF é a região cortical localizada na parte anterior do lobo frontal. O CPF de humanos é delineado em duas regiões funcionalmente, morfológica e evolutivamente diferentes: CPF ventromedial e CPF lateral (FINE *et al.*, 2021; SUBRAMANIAM *et al.*, 2021; YAN *et al.*, 2021). Avanços recentes sugerem que o CPF medial desempenha um importante papel regulador em inúmeras funções cognitivas, incluindo atenção, controle inibitório, formação de hábitos e memória de trabalho, espacial ou de longo prazo (FRIEDMAN *et al.*, 2021; JOBSON *et al.*, 2021; YAN *et al.*, 2021).

O CPF é a última porção do cérebro a se desenvolver completamente. A desregulação da transmissão sináptica do CPF contribui diretamente para o comprometimento da função social, afetiva, motivacional e cognitiva associada a distúrbios cerebrais, incluindo depressão e DA (SUBRAMANIAM *et al.*, 2021). Avanços recentes sugerem que o CPF medial desempenha um importante papel regulador em inúmeras funções cognitivas, incluindo atenção, controle inibitório, formação de hábitos e memória de trabalho, espacial ou de longo prazo (YAN *et al.*, 2021). Logo após a aprendizagem, a memória é dependente do hipocampo e há mais atividade hipocampal durante a recuperação da memória. No entanto, em momentos posteriores (semanas a meses), o córtex pré-frontal assume o papel maior (YAVAS *et al.*, 2019).

Vários estudos em seres humanos e modelos experimentais demonstram que os primeiros sinais de atrofia relacionada à DA ocorrem no CE. Um componente importante da patologia é o acúmulo de placas A $\beta$  nas camadas externas do CE, particularmente na camada II, que é a principal fonte de entrada excitatória no hipocampo, onde acredita-se que incite cascatas neurotóxicas que acabam por causar morte neuronal profunda. Assim como, nos últimos estágios da DA, à medida que os sintomas pioram, a neurodegeneração é disseminada por todo o córtex e as estruturas do lobo temporal medial, incluindo a formação do hipocampo, são profundamente afetadas (OLAJIDE *et al.*, 2021)

### **2.1.3 Aspectos neurobiológicos da memória na doença de Alzheimer**

A memória desempenha uma função essencial no cérebro humano, sendo responsável pela integração, retenção e recuperação de informações (COSTA, 2023). É fundamental para a formação da identidade, aprendizagem, capacidade de criar vínculos afetivos e tomada de decisões (DA FONSECA, 2016). O processo de memória envolve três etapas principais: a aquisição, onde as informações captadas pelos órgãos sensoriais são transformadas em traços de memória; a consolidação, que reforça as informações para armazenamento de longo prazo; e a evocação, que permite o acesso às informações a qualquer momento (JÚNIOR *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2024).

Existem diferentes tipos de memória, classificados conforme o tempo de armazenamento, entre eles, a memória de longo prazo, a de curto prazo e a memória de trabalho (COWAN, 2008). Estruturas cerebrais distintas estão envolvidas no processo de memória, especialmente o hipocampo. A memória pode ainda ser categorizada em declarativa (explícita) e não declarativa (implícita), as quais recrutam diferentes sistemas e áreas cerebrais. A memória explícita, também conhecida como dependente do hipocampo, envolve lembranças conscientes (MUJAWAR *et al.*, 2021).

Na DA, ocorrem déficits de memória que se desenvolvem gradualmente, inicialmente afetando a memória semântica, relacionada ao vocabulário e recordação imediata. A memória processual, por sua vez, é prejudicada apenas em estágios avançados da doença, causando confusão entre memória de longo e curto prazo (BECKER *et al.*, 2002; REIS *et al.*, 2023; MACHADO *et al.*, 2023). A progressão da DA provoca uma deterioração progressiva da memória de longo prazo e da memória aversiva, devido à degeneração do hipocampo e do

córtex pré-frontal, afetando a capacidade de lembrar eventos pessoais e informações gerais (COWAN, 2008; CAMINA *et al.*, 2017).

As dificuldades com a memória episódica, como a recordação de eventos passados, surgem nos estágios iniciais da DA (JAHN *et al.*, 2013; DETURE *et al.*, 2019; RAO *et al.*, 2022). A memória aversiva, que auxilia na prevenção de experiências perigosas, também é comprometida, limitando a capacidade de evitar situações adversas (BRAVO-RIVERA *et al.*, 2020; CLEWETT *et al.*, 2021; WILLIAMS *et al.*, 2022).

Pesquisas recentes indicam que, embora a perda de memória seja um sintoma geral da DA, os déficits na memória aversiva se tornam mais evidentes em estágios avançados, comprometendo a resposta a estímulos perigosos e aumentando o risco de acidentes (RABER *et al.*, 2019; CLEWETT *et al.*, 2021; SCHWABE *et al.*, 2022; XIA *et al.*, 2024). Tais mudanças são atribuídas ao acúmulo de placas A $\beta$  e EN, que comprometem a plasticidade sináptica e a comunicação neuronal, aspectos cruciais para a formação e recuperação de memórias (ROBBINS *et al.*, 2021; SHARMA, K. *et al.*, 2021; MEFTAH *et al.*, 2023).

A memória semântica, especificamente, é uma das mais afetadas nos estágios iniciais da DA, devido ao acúmulo de placas A $\beta$  e emaranhados da proteína tau, os quais contribuem para os déficits de memória e comprometem a capacidade de aprendizado e retenção de novas informações (MORRIS *et al.*, 1986; TROMP *et al.*, 2015). A DA tende a começar com um declínio gradativo na memória episódica, que permite reviver experiências passadas (SCHELTENS *et al.*, 2021), e também afeta a memória semântica, responsável pelas representações do significado das palavras (BRANDÃO, 2010).

Na DA, observa-se uma redução nas sinapses do hipocampo e nos neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal, que são os principais responsáveis pela inervação colinérgica do neocórtex e do hipocampo, levando a um comprometimento significativo da memória (LEVEY, 1996). O acúmulo de placas A $\beta$  leva à formação de EN, inicialmente concentrados no locus coeruleus e áreas transentorrinal e entorrinal, e posteriormente se espalhando para o hipocampo e neocórtex, sendo considerados os principais fatores de progressão da DA (TIWARI *et al.*, 2019).

#### 2.1.4 Papel da neuroinflamação na neurodegeneração e memória

A DA está intrinsecamente ligada à ativação crônica de células gliais e à liberação de citocinas pró-inflamatórias. Esse processo inflamatório, iniciado pela deposição de placas A $\beta$  e emaranhados da proteína tau hiperfosforilados, resulta em disfunção neuronal, perda sináptica e eventual morte neuronal, agravando o declínio cognitivo e a perda de memória características da DA (LEYNS *et al.*, 2017; RATHER *et al.*, 2021; CHEN, Y. *et al.*, 2023).

A neuroinflamação desempenha um papel crucial na neurodegeneração e nos déficits de memória, relacionada ao aumento de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleuchina-6 (IL-6) no cérebro (KWON *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2023). Esses mediadores inflamatórios estão associados à degeneração neuronal, particularmente no hipocampo e no córtex pré-frontal, áreas essenciais para a memória, exacerbando o comprometimento da função cognitiva (KINNEY *et al.*, 2018; CÂMARA *et al.*, 2019; OLAYINKA *et al.*, 2022).

A relação entre a disfunção dos receptores e a neuroinflamação, sugere que a desregulação dos receptores não afeta somente a sinalização neuronal como também induz respostas inflamatórias crônicas (WANG *et al.*, 2018; ZHANG, Y. *et al.*, 2023). Esta neuroinflamação agrava a perda sináptica e o comprometimento da memória, particularmente em doenças como a DA, em que a acumulação de placas de A $\beta$  desencadeiam a ativação glial (MIRANDA *et al.*, 2019; MARZOLA *et al.*, 2023; COCHITO *et al.*, 2024).

Esta ativação leva à liberação de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 $\beta$  e a IL-18, que exacerbam a neuroinflamação e contribuem para a morte neuronal, acelerando o declínio cognitivo e a deterioração da memória, particularmente na DA. (KINNEY *et al.*, 2018; RAJESH *et al.*, 2022; WEAVER, 2023).

Além disso, a ativação contínua de astrócitos e micróglia leva à liberação de moléculas neurotóxicas, como espécies reativas de oxigênio (EROs) e óxido nítrico (NO), intensificando a neurodegeneração e a disfunção da barreira hematoencefálica (BHE), facilitando a entrada de mais mediadores inflamatórios no cérebro, o que exacerba a neuroinflamação (LIU *et al.*, 2020; GASSOWSKA-DOBROWOLSKA *et al.*, 2023; MAYER *et al.*, 2024; CHEN *et al.*, 2024).

Indivíduos portadores de DA apresentam neuroinflamação severa, sendo ativados no SNC através da micróglia e mediadores inflamatórios microgliciais, (M1 ou M2), com base em seus fenótipos ativados (CAI *et al.*,2022; MIAO *et al.*,2022; GAO *et al.*,2023). Na forma M1, as micróglia secretam citocinas inflamatórias neurotóxicas TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6, ciclooxigenase-2 (COX2), prostaglandina, EROs e NO (BACHILLER *et al.*, 2018; ZHANG W. *et al.*, 2023). Em contraste, a micróglia M2, libera mediadores anti-inflamatórios neuroprotetores, os quais secretam proteínas que mantêm a matriz extracelular, e fagocitam agregados proteicos tóxicos e detritos celulares (TANG *et al.*,2017; GAO *et al.*,2023; ZHANG W. *et al.*, 2023).

A proteína ácida fibrilar glial (GFAP) é uma proteína estrutural chave presente em astrócitos, células gliais essenciais para a manutenção da homeostase cerebral. (HOL *et al.*, 2015; VIEDMA-POYATOS *et al.*,2018; JURGA *et al.*, 2021). Sua expressão é amplamente utilizada como um marcador de ativação astrocitária, que é muito associada à resposta inflamatória no SNC (ILIEV *et al.*,2001; JURGA *et al.*,2021; ABDELHAK *et al.*,2022; GARLAND *et al.*, 2022).

Os astrócitos ativados, sinalizados pelo aumento de GFAP, desempenham um papel importante na regulação de processos inflamatórios e na modulação de interações entre neurônios e hormônios como a leptina, que está envolvida na plasticidade sináptica e no aprendizado (ILIEV *et al.*, 2001; FRAGO *et al.*, 2017; BONDAN *et al.*,2019). Esta ativação dos astrócitos, indicada pelo aumento de GFAP, é uma resposta típica a condições de estresse celular, inflamação e lesão tecidual, que pode comprometer a função sináptica e a plasticidade neural no hipocampo (OKSANEN *et al.*, 2019; LIU *et al.*, 2020; YU *et al.*, 2021; WU, Y. *et al.*,2023).

A astrogliose, sinalizada pela elevação de GFAP, pode amplificar a comunicação pró-inflamatória entre astrócitos e micróglia, exacerbando o processo inflamatório e contribuindo para a degeneração neuronal em um ambiente cronicamente inflamado podendo afetar, negativamente a comunicação entre neurônios e astrócitos, essenciais para o processamento de memória, levando a um ciclo de inflamação persistente e declínio cognitivo (BONDAN *et al.*, 2019; GASSOWSKA-DOBROWOLSKA *et al.*, 2023;).

O processo inflamatório prolongado, associado à ativação contínua de astrócitos, pode criar um ambiente neurotóxico no cérebro, onde a sinalização hormonal e a plasticidade

neuronal são prejudicadas (YU *et al.*,2021; AFRIDI *et al.*,2022; SANTIAGO-BALMASEDA *et al.*,2024).

Além do aumento na expressão de GFAP, a neuroinflamação resulta em alterações de sinalização no hipocampo, o que contribui para déficits cognitivos, como a perda de memória (BONDAN *et al.*,2019; LIEW *et al.*,2023).

Estudos demonstram, que a elevação prolongada da GFAP, sugere que a neuroinflamação permanece por mais tempo nos cérebros envelhecidos em comparação aos mais jovens (BELAYA *et al.*,2020; AZZOLINI *et al.*, 2022). Durante o envelhecimento normal, há um aumento progressivo da expressão de GFAP no cérebro, sugerindo uma predisposição a uma resposta inflamatória basal maior em cérebros envelhecidos, podendo indicar uma resposta inflamatória crônica (BONDAN *et al.*,2019; GAMAGE *et al.*,2020; GUDKOV *et al.*,2022; WENDIMU *et al.*,2022). Isso é significativo, pois uma resposta prolongada da GFAP pode levar a uma desregulação na função glial e contribuir para a progressão de patologias neurodegenerativas associadas à idade (OKSANEN *et al.*, 2019; AFRIDI *et al.*, 2022; GUDKOV *et al.*, 2022).

Em um estudo, utilizando-se roedores, a super-expressão de IL-6, uma citocina pró-inflamatória, quando se manifesta, leva a uma ativação persistente dos astrócitos, aumentando a expressão de GFAP e provocando neuroinflamação crônica. Esta citocina resultou em um aumento substancial na expressão de GFAP, indicando uma astrogliose reativa associada a uma resposta inflamatória contínua (AMARAL *et al.*, 2016; GYENGESI *et al.*, 2018; VARGAS-SÁNCHEZ *et al.*, 2018). Além disso, quando a neuroinflamação é induzida experimentalmente, a ativação astrocitária e a elevação de GFAP são significativamente exacerbadas, particularmente no hipocampo, uma região crucial para a cognição e a memória (BONDAN *et al.*, 2019; KWON *et al.*, 2020; JUNG *et al.*, 2023; KIM *et al.*, 2024).

Portanto, o aumento da GFAP não apenas reflete a ativação astrocitária, mas também aponta para uma conexão crítica entre neuroinflamação e disfunções cognitivas, como a perda de memória (BONDAN *et al.*, 2019; GUDKOV *et al.*, 2022; RODRÍGUEZ-GIRALDO *et al.*, 2022). O aumento de GFAP pode também estar associado a uma ativação coordenada das células no contexto da inflamação cerebral (CERBAI *et al.*,2012; BONDAN *et al.*,2019; JURGA *et al.*,2021).

### 2.1.5. O papel do estresse oxidativo na doença de Alzheimer

O EO é causado pelo acúmulo de EROs ocasionando um desequilíbrio nos mecanismos antioxidantes, no qual prejudica o metabolismo energético cerebral, essencial para o funcionamento neuronal (WANG *et al.*,2010; SALIM, 2016; CENINI *et al.*,2019). Como mecanismo, ocorre um desbalanço entre a produção de radicais livres e a capacidade antioxidante do corpo, mediando a neurodegeneração observada na DA (BUTTERFIELD *et al.*,2018; FORMAN *et al.*,2021; BAILO *et al.*,2022). Ademais, provocam danos em proteínas, lipídios e no DNA pelas EROs, resultando em neurodegeneração e morte celular (RUMMEL *et al.*,2021; HOULDSWORTH *et al.*,2023; ANSARI *et al.*,2024).

Além do próprio desbalanço causado entre o sistema de oxi-redução, outros fatores contribuem fortemente para o EO, como a expressão de apolipoproteínas específicas. A ApoE, uma proteína envolvida no transporte de lipídios no cérebro, possui três isoformas principais (ApoE2, ApoE3 e ApoE4), sendo que a ApoE4 está fortemente associada a um risco aumentado para DA (BUTTERFIELD *et al.*,2020; LANFRANCO *et al.*,2020; FITZ *et al.*,2021). A presença dessa isoforma altera a capacidade do cérebro de lidar com o EO, exacerbando o dano neuronal por meio da produção de EROs, o que contribui para a disfunção mitocondrial e a morte celular (BUTTERFIELD *et al.*,2020; FORMAN *et al.*,2021; NGUYEN *et al.*,2023).

A relação entre ApoE e EO na DA se dá pela interação direta da ApoE com mecanismos envolvidos na produção de EROs, além da modulação da resposta antioxidante do cérebro (CHEIGNON *et al.*, 2017; HOULDSWORTH, 2023; PIRES *et al.*, 2023; FARAJI *et al.*, 2024).

Indivíduos com a isoforma ApoE4 apresentam menor eficiência antioxidante e maior suscetibilidade ao dano oxidativo, o que pode acelerar a formação de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares, marcas características da DA (JENA *et al.*, 2023; ZHANG *et al.*, 2023; AZARGOONJAHROMI,2024).

Na DA, há uma disfunção metabólica, a qual é exacerbada por danos mitocondriais, que afetam a produção de ATP para a integridade sináptica e a regulação de cálcio nas células (SULTANA *et al.*, 2023; ANSARI *et al.*, 2024; REIS *et al.*, 2024; ZONG *et al.*, 2024).



Esse ciclo de feedback entre EO e agregação de  $\beta$ -amilóide amplifica os danos em componentes celulares, como proteínas, lipídios e DNA, resultando em disfunção mitocondrial e morte neuronal (ARAN *et al.*, 2023; OLUFUNMILAYO *et al.*, 2023; ZHANG *et al.*, 2023; FANLO-UCAR *et al.*, 2024).

Além do mais, o EO altera vias moleculares chave envolvidas no metabolismo energético, na sinalização celular e na sobrevivência neuronal (CHEN, W. *et al.*, 2023; FARAHZADI *et al.*, 2023; HONG *et al.*, 2024).

O aumento do EO modifica a atividade de enzimas importantes, como as quinases e fosfatases, que controlam a fosforilação de proteínas, incluindo a proteína tau, cuja hiperfosforilação leva à formação de emaranhados neurofibrilares (RAWAT *et al.*, 2022; BASHEER *et al.*, 2023; YANG, J. *et al.*, 2024).

O EO também resulta no acúmulo excessivo de EROs no hipocampo levando à perda de plasticidade sináptica e à degradação da função mitocondrial (OLUFUNMILAYO *et al.*, 2023; ZADEH *et al.*, 2023; ZHANG *et al.*, 2023).

Além disso, o EO afeta a integridade das membranas neuronais favorecendo a neuroinflamação, contribuindo ainda mais para a progressão da doença. Assim, o EO é um fator central na patogênese da DA, especialmente em indivíduos portadores de ApoE4 (BUTTERFIELD *et al.*, 2020; FERNÁNDEZ-CALLE *et al.*, 2022; SHEN *et al.*, 2023).

Assim, o EO desempenha um papel central tanto no início quanto na progressão da DA, influenciando diretamente as principais vias patológicas associadas à neurodegeneração (CHEN, Y. *et al.*, 2023; HOULDSWORTH, 2023; OLUFUNMILAYO *et al.*, 2023).

Nos estágios iniciais da DA, esse dano oxidativo afeta especialmente as proteínas sinápticas, responsáveis pela comunicação entre neurônios. (ANSARI *et al.*, 2024; FORET *et al.*, 2024; SULTANA *et al.*, 2024).

Assim, o EO atua como um catalisador no desenvolvimento inicial da DA, promovendo o declínio cognitivo ao perturbar as conexões neuronais e deteriorar as proteínas sinápticas. (PLASCENCIA-VILLA *et al.*, 2023; ANSARI *et al.*, 2024; BIR *et al.*, 2024;)

Esse ambiente oxidativo nas fases iniciais da DA favorecem a modificação pós-traducional da tau, levando à sua hiperfosforilação e clivagem, o que resulta na formação de fragmentos tóxicos, contribuindo para a perda de proteínas sinápticas e, conseqüentemente, para o declínio cognitivo (BARTOLOME *et al.*, 2022; MONTEIRO *et al.*, 2023; ANSARI *et al.*, 2024).

Esses fragmentos não só perdem sua função estrutural normal, como também se acumulam em neurônios, contribuindo para a neurodegeneração e o declínio cognitivo observado na DA (MIAO *et al.*, 2023; RANGANATHAN *et al.*, 2023; ZHANG *et al.*, 2023).

No modelo de DA esporádica, induzido via ICV com o uso de STZ, o EO é um fator-chave que contribui para a degeneração neuronal, pois está diretamente envolvido na clivagem da proteína tau, um processo que contribui para o comprometimento cognitivo no modelo da DA. (LATINA *et al.*, 2021; STANOJEVIC *et al.*, 2023; ZADEH *et al.*, 2023).

A produção excessiva de EROs em resposta ao dano cerebral induzido por STZ leva à disfunção mitocondrial e à perda da homeostase celular, agravando a neurodegeneração e reduzindo o fornecimento de energia aos neurônios (LATINA *et al.*, 2021; LUSHCHAK *et al.*, 2021; SINGH *et al.*, 2023).

Esse EO também ativa a astrogliose, um processo em que os astrócitos proliferam de maneira descontrolada em resposta ao dano, exacerbando a inflamação e o dano neuronal (XIE *et al.*, 2023; ZHANG *et al.*, 2023; YANG *et al.*, 2024). Esse processo acelera o declínio cognitivo e a neurodegeneração, fatores centrais na progressão da DA (ZADEH *et al.*, 2023; PATEL *et al.*, 2024; ZHANG *et al.*, 2024).

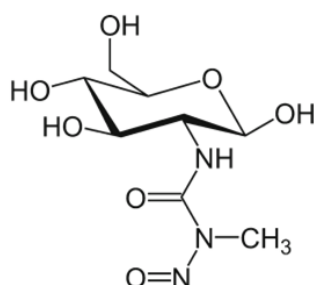
## **2.2 USO DA ESTREPTOCINA INTRACEREBROVENTRICULAR COMO MODELO EXPERIMENTAL NA DA**

A estreptozotocina (STZ) é um derivado da glucosamina que danifica preferencialmente as células  $\beta$  pancreáticas pelo produto citotóxico gerado a partir do seu metabolismo (NOOR *et al.*, 2022). Assim, a STZ é um composto utilizado principalmente na região periférica, amplamente utilizada para gerar um modelo animal para pesquisa em diabetes (MARTÍN-CARRO *et al.*, 2023; PENG *et al.*, 2023; SINGH *et al.*, 2023).

Em contrapartida, vários estudos têm demonstrado que a injeção ICV da STZ causa sinais semelhantes aos sintomas associado à DA, constituindo um modelo de DA esporádica em animais, o qual resulta em neuroinflamação progressiva, EO e disfunção mitocondrial, bem como deposição marcada de  $A\beta$  e hiperfosforilação da proteína tau no hipocampo, conseqüentemente afetando aprendizagem significativa e deficiências cognitivas, como a memória (CHEN *et al.*, 2013; QUEIROZ, 2016; MOSTAFA *et al.*, 2016).

A STZ com estrutura química representada na figura 2, é uma substância diabotogênica que inibe o receptor neuronal de insulina e leva à deficiência colinérgica, exercendo prejuízos cognitivos juntamente com o EO (GRIEB, 2015; KAMAT *et al.*, 2015; JIA *et al.*, 2017; ANSARI *et al.*, 2023). Portanto, o ICV-STZ é usado como modelo para demência esporádica do tipo Alzheimer. (VOULGAROPOULOU *et al.*, 2019). Estudos afirmam que a resistência à insulina cerebral, apresenta relação direta a DA, pela desestabilização da sinalização da via de insulina, gerando problemas na neuroplasticidade e memória do indivíduo (DE LA MONTE, 2012; SEDZIKOWSKA *et al.*, 2021; MOOSAVI, 2024).

Figura 2. Estrutura química da estreptozotocina



Fonte: Autoria própria, 2024.

No modelo de DA esporádica, ainda há certas elucidações necessárias, apesar disso, há evidência que injeção única ou dupla de STZ nos ventrículos laterais de ratos produz distúrbios metabólicos, neuropatológicos e comportamentais crônicos que estão vinculados a DA (GRIEB *et al.*, 2016; ROSTAMI *et al.*, 2017; AKHTAR *et al.*, 2022).

A utilização da STZ via ICV pode induzir ao comprometimento cognitivo, afetando a os níveis de glicose intracerebral e metabolismo energético, aumentando EO ocasionando como dano, déficits colinérgicos, hiperfosforilação da tau, deposição de A $\beta$ , neuroinflamação entre outras alterações neuropatológicas e neuroquímicas em roedores que eventualmente geram problemas de memória e aprendizagem semelhantes aos manifestados na DA esporádica (SALKOVIC *et al.*, 2009; SALKOVIC-PETRISIC *et al.*, 2021; EL-MARAGHY *et al.*, 2023).

A partir desta indicação, iniciou-se o desenvolvimento de um modelo animal, no qual ocasiona um comprometimento da sinalização da insulina no cérebro pela interrupção dos receptores da mesma, utilizando uma substância chamada de STZ, a qual é muito utilizada

para modelos de diabetes mellitus. (SALKOVIC-PETRISIC *et al.*, 2011; KUMAR *et al.*, 2023; MOOSAVI, 2024).

A STZ administrada ICV também é utilizada para investigar os efeitos nos receptores de insulina no hipocampo e sua relação com déficits de memória, e seus impactos nas diversas formas de memória, que dependem da integridade do hipocampo. (SPINELLI *et al.*, 2019; SEDZIKOWSKA *et al.*, 2021; OLIVEIRA *et al.*, 2023).

Quando administrada por via ICV, a STZ afeta significativamente diversos tipos de memória, que estão associadas a regiões cerebrais como o hipocampo e o CE ambas críticas para a formação e consolidação da memória. (RAVELLI *et al.*, 2016; GASPAR *et al.*, 2022). O hipocampo é uma região cerebral crucial para a formação de memórias, e a STZ, ao afetar a neurogênese, compromete diretamente diversas formas de memória. (SUN *et al.*, 2015).

Uma das memórias mais impactadas pela administração da STZ é a memória espacial, sendo uma das regiões mais sensíveis à toxicidade da STZ (SUN *et al.*, 2015). Essa função está intimamente ligada à integridade do hipocampo, uma área chave para o processamento de informações espaciais, o qual é afetado pela redução na sinalização de insulina, levando a déficits significativos na navegação e orientação, gerando assim, uma região crítica para o aprendizado e a capacidade de mapear e navegar no ambiente. (AGRAWAL *et al.*, 2011; RAVELLI *et al.*, 2016; GASPAR *et al.*, 2022).

Os ratos que receberam STZ ICV apresentaram déficits severos em tarefas que requerem navegação espacial, como no labirinto aquático de Morris, onde os animais mostraram têm dificuldades em aprender e relembrar a localização da plataforma escondida, refletindo uma disfunção na formação de mapas espaciais, que é fundamentalmente mediada pela insulina no cérebro (AGRAWAL *et al.*, 2011; RAVELLI *et al.*, 2016; GASPAR *et al.*, 2022).

Esse tipo de prejuízo está associado à redução da neurogênese e à degeneração das células no giro denteado, uma área do hipocampo responsável por formar novas memórias espaciais. (SUN *et al.*, 2015). Assim como, a incapacidade de formar mapas espaciais adequados sugere uma disfunção hipocampal causada pela neurotoxicidade da STZ. (GASPAR *et al.*, 2022)

A memória de trabalho, que envolve a capacidade de manter e manipular informações temporárias durante a realização de tarefas, também sofre com os efeitos da STZ. (AGRAWAL *et al.*, 2011; RAVELLI *et al.*, 2016; GASPAR *et al.*, 2022).

A sinalização deficiente de insulina no hipocampo prejudica a conectividade sináptica e a plasticidade neural, o que compromete a habilidade dos ratos de realizar tarefas que exigem a retenção e o uso imediato de informações, o que aponta para disfunções na conectividade neural entre o hipocampo e regiões corticais, e subcorticais, essenciais para a manutenção e manipulação de informações temporárias, impactando na capacidade dos animais de manter informações em mente ao longo do tempo. Essa forma de memória é crucial para a execução de tarefas complexas e a tomada de decisões em tempo real, e os déficits observados indicam que a STZ interfere na capacidade do hipocampo de suportar essa função (AGRAWAL *et al.*, 2011; RAVELLI *et al.*, 2016; GASPAR *et al.*, 2022).

Além disso, a memória de reconhecimento é outra função cognitiva afetada pela administração de STZ, responsável pela capacidade que envolve a capacidade de distinguir entre estímulos ou objetos familiares e novos (SUN *et al.*, 2015; RAVELLI *et al.*, 2016; GASPAR *et al.*, 2022).

A administração da STZ, comprometeu significativamente essa capacidade, sugerindo que o déficit de neurogênese no hipocampo interfere na habilidade dos animais de reconhecer e processar estímulos previamente apresentados. Isso reflete um impacto no córtex e em outras áreas subcorticais que colaboram na codificação e recuperação de memórias (SUN *et al.*, 2015; RAVELLI *et al.*, 2016; GASPAR *et al.*, 2022).

Esse déficit é observado em testes como o de reconhecimento de novos objetos, nos quais os camundongos não conseguiram discriminar entre objetos familiares e novos, sugerindo disfunções na codificação e recuperação de memórias, pelas disfunções no processamento cortical e subcortical relacionado ao reconhecimento (RAVELLI *et al.*, 2016; GASPAR *et al.*, 2022).

Além disso, a memória de longo prazo é impactada, uma vez que a sinalização adequada de insulina é essencial para a consolidação de memórias ao longo do tempo. O estudo mostra que a STZ, ao comprometer o funcionamento dos receptores de insulina no hipocampo, prejudica a capacidade dos ratos de consolidar informações aprendidas em memórias duradouras. Isso é evidente em tarefas que exigem a recuperação de informações

após períodos prolongados, onde os ratos tratados com STZ demonstram uma falha significativa em lembrar informações previamente adquiridas (AGRAWAL *et al.*, 2011).

Esse tipo de memória envolve a consolidação de informações adquiridas e armazenadas por períodos prolongados. A redução da neurogênese no hipocampo, desencadeada pela administração de STZ, pode resultar na incapacidade de formar e reter memórias duradouras, o que se reflete em falhas em tarefas que requerem o armazenamento de informações por longos períodos. A alteração nos mecanismos de formação de novas células neurais afeta a plasticidade sináptica, essencial para a consolidação da memória de longo prazo (SUN *et al.*, 2015).

A STZ apresenta grande relevância, como um agente neurotóxico capaz de mimetizar as disfunções cognitivas típicas da DA, especialmente no que tange aos diferentes tipos de memória, fornecendo uma ferramenta útil para estudar os mecanismos dessa doença em modelos animais (SUN *et al.*, 2015; RAVELLI *et al.*, 2016; GASPAR *et al.*, 2022).

Ainda, a STZ reativa a GFAP que se intensifica em resposta a lesões e inflamação no SNC, sendo um sinal de neuroinflamação crônica associada à DA (FAN *et al.*, 2022; ZHOU, C. *et al.*, 2022; STANOJEVIC *et al.*, 2023).

A STZ, quando administrada ICV, desencadeia disfunção cognitiva e alterações neuropatológicas semelhantes às observadas na DA, incluindo a ativação exacerbada de astrócitos, evidenciada pelo aumento dos níveis de GFAP. (LATINA *et al.*, 2021; FAN *et al.*, 2022; ZHOU, C. *et al.*, 2022; STANOJEVIC *et al.*, 2023). A astrogliose reativa, é uma resposta inflamatória que pode agravar o dano neuronal ao promover a liberação de citocinas pró-inflamatórias, aumento do EO e a perpetuação de processos degenerativos (SONG, L. *et al.*, 2020; ZHOU, C. *et al.*, 2022; STANOJEVIC *et al.*, 2023).

Neste contexto, o modelo DA esporádico induzido em roedores por STZ demonstra aumento da expressão de GFAP, sugerindo que a administração de STZ causa neuroinflamação significativa, refletida pela ativação dos astrócitos associada à fragmentação anormal da proteína tau, o que contribui para os déficits cognitivos característicos da doença (LATINA *et al.*, 2021; FAN *et al.*, 2022; ZHOU, C. *et al.*, 2022).

A administração de STZ induz disfunção metabólica no cérebro, causando resistência à insulina, o que parece estar ligado à ativação de respostas inflamatórias crônicas, agravando a degeneração neuronal (CHEN *et al.*, 2013; LATINA *et al.*, 2021; FAN *et al.*, 2022).

A clivagem da proteína tau promovida pela inflamação resulta em acúmulo de formas tóxicas de tau, exacerbando a degeneração neural e a disfunção cognitiva (LATINA *et al.*, 2021; FAN *et al.*, 2022). Assim, a neuroinflamação (indicada pela GFAP) e a toxicidade tau atuam em sinergia, levando à progressão da patologia e à deterioração da função cognitiva no modelo de Alzheimer induzido por STZ (SONG *et al.*, 2020; LATINA *et al.*, 2021; FAN *et al.*, 2022).

### 2.3 CURCUMINA

A Curcumina (CURC), proveniente da família *Zingiberáceas*, é composta por curcuminoides que são polifenóis abundantes. Este polifenol apresenta diversas funções terapêuticas, como por exemplo, antioxidante (BALLESTER *et al.*, 2023; NOOR *et al.*, 2022; OLIVEIRA *et al.*, 2024), agente quimiopreventivo, anticancerígeno (YALLAPU *et al.*, 2012), e possui propriedades neuroprotetoras e seu potencial na prevenção e tratamento da DA (PLUTA *et al.*, 2015; SANEI *et al.*, 2018; PATEL *et al.*, 2020).

A CURC é o principal polifenol hidrofóbico derivado do rizoma da erva *Curcuma longa*, conhecida como açafrão da terra, descobriu-se que este composto possui amplo espectro de atividades biológicas e farmacológicas que estão envolvidas no melhoramento de funções cognitivas como a memória, adicionalmente sabe-se que possui grande facilidade em ultrapassar BHE (EL-SAADONY *et al.*, 2023; BERTONCINI-SILVA *et al.*, 2024; OLIVEIRA *et al.*, 2024).

Identificada como [1,7-bis-(hidroxi-3-metoxifenil)- 1,6-heptadieno-3,5-diona] ou diferuloilmetano, possuindo fórmula molecular  $C_{21}H_{20}O_6$ , com estrutura composta por dois anéis metoxifenóis, que são simetricamente ligados em conjugação através da porção  $\beta$ -dicetona, que confere propriedades interessantes para esta molécula (TOLEDO *et al.*, 2013; RATREY *et al.*, 2020; UROSEVIC *et al.*, 2022).

A CURC tem apresentado evidência de sua eficácia na DA através da modulação de ativação microglial M1, nas quais as vias de sinalização e secreção do produto, são outros

fatores como inibição da via de sinalização NFκ-B, com consequente redução na produção de citocinas (BENAMEUR *et al.*, 2021; CIANCIULLI *et al.*, 2022; SINGH *et al.*, 2022; GUO *et al.*, 2024). Já na forma M2 a CURC promove os efeitos neuroprotetores da CURC fazendo com que ocorra a inibição do acúmulo de placa (TANG *et al.*, 2017; BENAMEUR *et al.*, 2021; ISLAM *et al.*, 2023; BERTONCINI-SILVA *et al.*, 2024).

Este composto, também atua por meio de múltiplos mecanismos, incluindo a redução da inflamação e do EO, que são fatores cruciais na patogênese da DA, ambos associados à disfunção vascular e à neurodegeneração (SCARIAN *et al.*, 2024). Além disso, a CURC parece ter um efeito positivo na regulação de mediadores vasculares, o que ajuda a restaurar o fluxo sanguíneo cerebral e a fornecer nutrientes essenciais às células neuronais (SANEI *et al.*, 2018; AWASTHI *et al.*, 2009; ISHRAT *et al.*, 2009).

Além disso, a CURC, pode atenuar a apoptose neuronal, um processo que contribui para a degeneração das células cerebrais e, consequentemente, para déficits de memória associados à DA (GARODIA *et al.*, 2023; RAHMAN *et al.*, 2023; SHAO *et al.*, 2023).

Podendo também desempenhar um papel crucial na recuperação funcional do cérebro após eventos isquêmicos, que frequentemente contribuem para a progressão da neurodegeneração (GAO *et al.*, 2023; GARODIA *et al.*, 2023; SALAUDEEN *et al.*, 2024).

Na última década, os pesquisadores se concentraram em análogos da CURC para tentar otimizar as suas propriedades benéficas da CURC contra a DA e melhorar seu perfil farmacocinético (CHAINOGLU *et al.*, 2020; ISLAM *et al.*, 2023; KAUR *et al.*, 2024). Análogos de CURC foram projetados e sintetizados como agentes anti-DA, multialvos, mostrando resultados promissores tanto no tratamento quanto no diagnóstico de DA (ORTECA *et al.*, 2018).

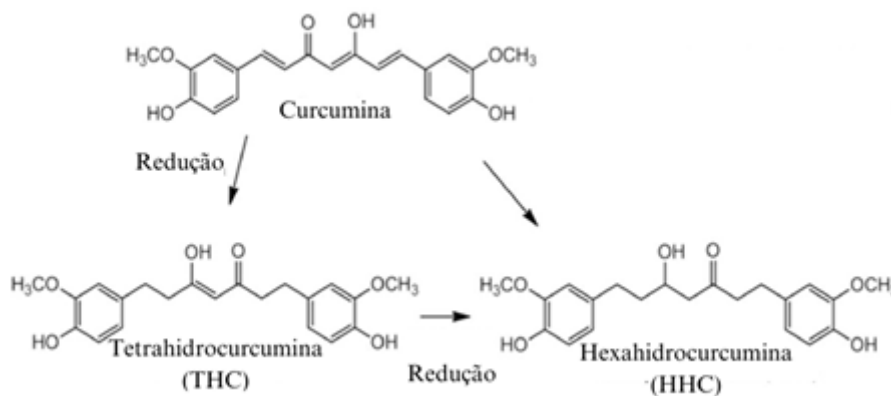
Estudos publicados nos últimos anos já demonstraram que a CURC possui efeitos neuroprotetores e neuro restauradores, que esse flavonoide possui efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios e melhora o desempenho cognitivo de animais em diferentes modelos de déficit de memória (PARIKH *et al.*, 2018; BARBARA *et al.*, 2017; MENG *et al.*, 2015).

A CURC sendo utilizada em modelos animais, apresenta rapidamente uma metabolização da mesma em dois compostos principais sendo, a tetrahidrocurcumina (THC)



e a hexahidrocurcumina (HHC), com seus respectivos conjugados de sulfato e glicuronídeo conforme figura (Fig. 3), que são excretados pela bile e urina (VAREED *et al.*, 2008).

Figura 3. Vias metabólicas da curcumina em ratos/roedores.



Fonte: (adaptada de ZOU, Peng *et al.*, 2013)

A administração oral de CURC não apresenta toxicidade aparente em animais, e em estudos de humanos mostraram que sua ingestão (até 6 g/dia) não causou toxicidade, mesmo que prolongada por várias semanas. Além disso, com base na *Food and Drug Administration-(FDA)*, o consumo em uma dose tão alta quanto 8g por dia é considerado seguro. Assim, dadas todas essas propriedades, a CURC pode ser considerada um excelente candidato potencial para formulação de nutracêuticos e farmacêuticos (QUISPE *et al.*, 2021).

De fato, relatos mostraram que a CURC é capaz de atenuar o dano oxidativo e prevenir a perda de memória em ratos expostos a outros modelos de neurotoxicidade (KUMAR *et al.*, 2009). Além disso, é importante destacar que a STZ e diferentes formulações de CURC não alteraram as atividades exploratórias e locomotoras e a sensibilidade ao choque, excluindo possíveis anormalidades locomotoras ou nociceptivas de interferência na tarefa de memória de esquila inibitória (DA COSTA *et al.*, 2015).

Embora a CURC seja conhecida por seus amplos efeitos terapêuticos, incluindo propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e anticancerígenas, imunomoduladoras propriedades neuroprotetoras promissoras, e a capacidade de reduzir o acúmulo de proteínas beta-amiloides e tau, sua aplicação clínica enfrenta várias limitações significativas (BRUMATTI *et al.*, 2014; LOPRESTI, 2018; DYTRYCH *et al.*, 2023)

Uma das principais limitações da CURC é sua baixa biodisponibilidade. Após a ingestão oral, a CURC passa por um rápido metabolismo no fígado e nos intestinos, sendo rapidamente metabolizada e excretada, o que resulta em níveis plasmáticos extremamente baixos, tornando-se difícil alcançar concentrações terapêuticas eficazes no tecido alvo, o que é uma barreira importante, para se tornar mais efetiva (CHIN *et al.*, 2013; BRUMATTI *et al.*, 2014; LOPRESTI, 2018; DYTRYCH *et al.*, 2023).

Outro desafio é a baixa solubilidade em água da CURC, o que compromete ainda mais sua absorção, tornando-a menos eficiente quando administrada oralmente. A falta de solubilidade afeta negativamente a sua distribuição sistêmica, limitando sua capacidade de atingir adequadamente as células em diferentes partes do corpo (BRUMATTI *et al.*, 2014; LOPRESTI, 2018; DYTRYCH *et al.*, 2023).

Além disso, o rápido metabolismo e a eliminação sistêmica da CURC representam outra limitação significativa, mesmo quando administrada em altas doses, a CURC é rapidamente metabolizada e excretada, o que impede a manutenção de níveis terapêuticos eficazes por tempo suficiente para exercer seus efeitos de maneira consistente. Essa rápida eliminação limita sua eficácia clínica e requer abordagens inovadoras para prolongar sua meia-vida e melhorar sua ação no organismo (LOPRESTI, 2018; DYTRYCH *et al.*, 2023).

Outro grande desafio é a barreira hematoencefálica. Embora a CURC tenha demonstrado eficácia em modelos experimentais de Alzheimer, sua capacidade de penetrar no sistema nervoso central é limitada. A barreira hematoencefálica é altamente seletiva e impede que muitos compostos alcancem o cérebro em quantidades eficazes (SHABBIR *et al.*, 2020; ALKHALIFA *et al.*, 2023; DARABAN *et al.*, 2024). Como resultado, mesmo quando doses altas de CURC são administradas, apenas uma pequena fração atinge o tecido cerebral, o que limita sua ação direta nos processos neurodegenerativos subjacentes à DA (CHIN *et al.*, 2013; SHABBIR *et al.*, 2020; OLIVEIRA *et al.*, 2024 GENCHI *et al.*, 2024).

Buscando superar essa limitação, diversas estratégias estão sendo exploradas, sendo desenvolvidos novos sistemas de liberação, como nanopartículas e complexos lipídicos, para melhorar sua administração, solubilidade e entrega ao destino (CHIN *et al.*, 2013; LOPRESTI, 2018; DYTRYCH *et al.*, 2023).

## 2.4 EFEITOS NEUROPROTETORES DA CURCUMINA NA MEMÓRIA

Atualmente, diversos produtos nutracêuticos com potenciais efeitos para DA são estudados, entre eles a CURC, que é o principal componente da *Curcuma longa*, tem demonstrado efeitos favoráveis na prevenção ou tratamento significativo da DA. Durante a última década, a comunidade científica tem focado suas pesquisas na otimização das propriedades terapêuticas e na melhoria das propriedades farmacocinéticas da curcumina (CHAINOGLOU *et al.*, 2020).

Além disso, a CURC pode promover a neurogênese e a neuroplasticidade, elementos essenciais para a formação e a retenção de memórias, desse modo, melhorando a memória e a aprendizagem em diversos modelos experimentais, sugerindo um efeito positivo sobre os processos neurobiológicos relacionados à cognição (TYNG *et al.*, 2017; SANEI *et al.*, 2018; POPA *et al.*, 2023).

A CURC pode atuar como um agente neuroprotetor, melhorando a função cognitiva em ratos que apresentaram déficits de memória associados à disfunção da sinalização de insulina. (KANDEZI *et al.*, 2020; ASSI *et al.*, 2023; WANG *et al.*, 2023). Essa relação é crucial, pois a resistência à insulina no cérebro é um fator importante que contribui para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, incluindo a DA (YOON *et al.*, 2023; AFFUSO *et al.*, 2024; DE OLIVEIRA ANDRADE *et al.*, 2024).

Isso é particularmente relevante, uma vez que a demência esporádica é uma forma comum da DA e está associada a uma série de alterações neurodegenerativas (WILSON *et al.*, 2023; KUMAR *et al.*, 2024; LANGERSCHEIDT *et al.*, 2023).

Dentre seus efeitos no sistema nervoso, a CURC demonstra potencial significativo na preservação da memória e no combate ao declínio cognitivo. Isso ocorre principalmente devido às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, que atuam diretamente na redução do EO e na inflamação cerebral, fatores frequentemente associados à neurodegeneração e às doenças cognitivas, como o a DA (MOUKHAM *et al.*, 2024; NETO *et al.*, 2024).

Outro mecanismo pelo qual a CURC exerce seus efeitos neuroprotetores está relacionado à modulação de várias vias de sinalização cerebral. Este composto é capaz de influenciar processos essenciais para a manutenção de uma boa função cognitiva e da memória a longo prazo (MOREIRA *et al.*, 2023; GENCHI *et al.*, 2024; MOUKHAM *et al.*, 2024).

Além disso, a CURC conseguiu inibir a agregação de proteínas A $\beta$ , as quais são presentes em cérebros afetados pela DA, assim ajudando a prevenir a formação de placas neurotóxicas. (SHABBIR *et al.*, 2020; MOUKHAM *et al.*, 2024; OLIVEIRA *et al.*, 2024).

A CURC tem a capacidade de regular a ativação das vias de sinalização, resultando na redução da inflamação e do EO nas células neuronais. Essa inibição é crucial, pois a ativação prolongada das proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPKs) e do fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B) estão relacionadas à neuroinflamação crônica e à degeneração sináptica, que comprometem a função cognitiva e a memória (GUO *et al.*, 2024; NUNES *et al.*, 2024; XU *et al.*, 2024).

Assim, ao bloquear essas vias, a curcumina protege os neurônios contra o dano induzido pela A $\beta$ , preservando as funções sinápticas e a plasticidade cerebral (MAUGERI *et al.*, 2024; MIHAYLOVA *et al.*, 2024; MOSALAM *et al.*, 2024).

Neste contexto, o uso da CURC protege contra a perda de memória associada ao envelhecimento, mas também promove recuperação de funções cognitivas em casos de lesão cerebral ou distúrbios neurodegenerativos (PAHLAVANI *et al.*, 2023; SHAO *et al.*, 2023; MOUKHAM *et al.*, 2024).

Estes achados ressaltam o potencial da CURC como uma abordagem terapêutica para melhorar a memória e retardar a progressão da demência, especialmente em contextos onde a disfunção da insulina é um fator significativo (SHABBIR *et al.*, 2020; GAO *et al.*, 2023; NUNES *et al.*, 2024).

Assim, a CURC não apenas atua na redução dos danos causados pela inflamação, mas também promove um ambiente cerebral mais favorável para a manutenção da função cognitiva (GENCHI *et al.*, 2024; NUNES *et al.*, 2024; OLIVEIRA *et al.*, 2024).

Esses achados sugerem que a CURC pode ser uma estratégia terapêutica promissora para melhorar a memória e combater os déficits cognitivos associados ao Alzheimer (AGRAWAL *et al.*, 2009; AWASTHI *et al.*, 2009; PLUTA *et al.*, 2015).

Diante das suas distintas ações para o organismo, sua ação anti-inflamatória e antioxidante da curcumina podem contribuir para a melhoria da memória, prevenindo a disfunção sináptica e morte neuronal em modelos experimentais que mimetizam doenças neurodegenerativas (ABDUL-RAHMAN *et al.*, 2024; MAUGERI *et al.*, 2024; OLIVEIRA *et al.*, 2024).

A proteção contra a neurotoxicidade induzida pela STZ é um aspecto crítico da ação da CURC contribuindo para a preservação da integridade neuronal e a funcionalidade cerebral (ALHARBI *et al.*, 2022; ARCHANA *et al.*, 2022; NOOR *et al.*, 2022).

A STZ é conhecida por causar danos nas células cerebrais e comprometer o fluxo sanguíneo, o que agrava os sintomas relacionados à demência. Neste contexto, a CURC pode oferecer proteção contra déficits de memória e alterações no fluxo sanguíneo cerebral em um modelo de DA induzido por STZ (ZHENG *et al.*, 2021; GASPÁR *et al.*, 2022; NOROUZKHANI *et al.*, 2024).

## **2.5 A ACETILCOLINESTERASE E SUA FUNÇÃO NA MODULAÇÃO DOS MECANISMOS DE MEMÓRIA COGNITIVA**

O neurotransmissor acetilcolina (ACh) está relacionado à aprendizagem, raciocínio lógico, função motora e memória. O que adiciona aos pacientes diagnosticados com DA apresentarem uma alta degeneração do sistema colinérgico, principalmente redução de ACh no córtex cerebral, nos quais envolve um tratamento terapêutico com inibidores de acetilcolinesterase - AChE (enzima responsável pela hidrólise de acetilcolina em acetato e colina) no melhoramento dos níveis desses marcadores (SERENIKI, *et al.*, 2008).

Adicionalmente dentro do sistema colinérgico, estão ações exercidas pelo neurotransmissor ACh sendo vastas em todo cérebro principalmente no sistema nervoso central, localizadas principalmente nas nas regiões do córtex cerebral, prosencéfalo basal, hipocampo, diencéfalo, ponte e, em menor quantidade, no cerebelo (MOTA *et al.*, 2012).

Na DA, a degeneração neuronal e a redução na disponibilidade de ACh afetam negativamente a atividade desses receptores, contribuindo para déficits cognitivos. Além disso, a distribuição e o funcionamento dos mAChRs em regiões cerebrais chave, como o hipocampo e o córtex cerebral, quando apresentam disfunções dos receptores, está interligada a DA (LEVEY, 1996).

A expressão dos mAChRs em circuitos de memória desempenham um papel crucial na modulação da plasticidade sináptica e na formação de memórias (AGUIAR, 2010; VENTURA *et al.*, 2010; CAVALCANTE, 2018). Diante disso, os receptores muscarínicos de acetilcolina (mAChRs) estão envolvidos em diversos processos relacionados à memória, desempenhando papéis importantes em diferentes tipos de memória (JARDINE *et al.*, 2020; SZCZUROWSKA *et al.*, 2022; GU *et al.*, 2024).

A memória de trabalho é essencial para manter e manipular informações por curtos períodos. Os mAChRs, especialmente os subtipos M1 e M4, estão envolvidos na modulação da atividade neuronal em áreas como o córtex pré-frontal, que é crucial para a memória de trabalho. Estudos demonstram que a ativação de mAChRs no córtex pré-frontal pode melhorar o desempenho em tarefas de memória de trabalho, enquanto bloqueios dos mAChRs prejudicam essa função (GALVIN *et al.*, 2020; VIJAYRAGHAVAN *et al.*, 2021; LI *et al.*, 2023).

Os mAChRs, particularmente os subtipos M1 e M3, são importantes para a consolidação da memória de longo prazo. A ativação desses receptores no hipocampo e no CE contribui para a formação e a recuperação de memórias declarativas (fatos e eventos). A ACh, através dos mAChRs, facilita a plasticidade sináptica, como a potenciação de longo prazo (LTP), que é um mecanismo chave na consolidação da memória. (LEADERBRAND *et al.*, 2016; CAMINA *et al.*, 2017; ADEDAYO *et al.*, 2023).

A memória espacial, envolve a navegação e a lembrança de ambientes físicos, é modulada pelos mAChRs, particularmente no hipocampo. Experimentos mostram que o bloqueio de mAChRs pode prejudicar a performance em tarefas espaciais, como no teste do

labirinto aquático de Morris, onde animais têm dificuldades em se lembrar da localização de uma plataforma submersa (ASTUR *et al.*, 2002; VORHEES *et al.*, 2006; KENNARD *et al.*, 2011).

A memória contextual, envolve a associação de eventos a ambientes específicos, também é modulada pelos mAChRs. A ativação muscarínica é necessária para a aquisição e a recuperação de memórias contextuais, com o hipocampo desempenhando um papel central. Inibir esses receptores pode prejudicar a capacidade de associar estímulos a contextos específicos (XU *et al.*, 2016; MARKS *et al.*, 2022; SZCZUROWSKA *et al.*, 2022).

Os mAChRs desempenham um papel multifacetado na memória, modulando diferentes tipos de memória por meio de sua ação em várias regiões cerebrais, incluindo o córtex pré-frontal e o hipocampo. A ativação ou bloqueio desses receptores pode ter implicações significativas em condições neurológicas que afetam a memória, como a DA (ABRAMS *et al.*, 2006; LEADERBRAND *et al.*, 2016; MAURER *et al.*, 2017).

A acetilcolinesterase (AChE) desempenha um papel crucial em pacientes com DA. Recentemente, obteve-se o papel da acetilcolina neocortical na memória espacial. A descoberta do déficit colinérgico na DA sublinhou o papel da AChE como alvo terapêutico (WANG *et al.*, 2018).

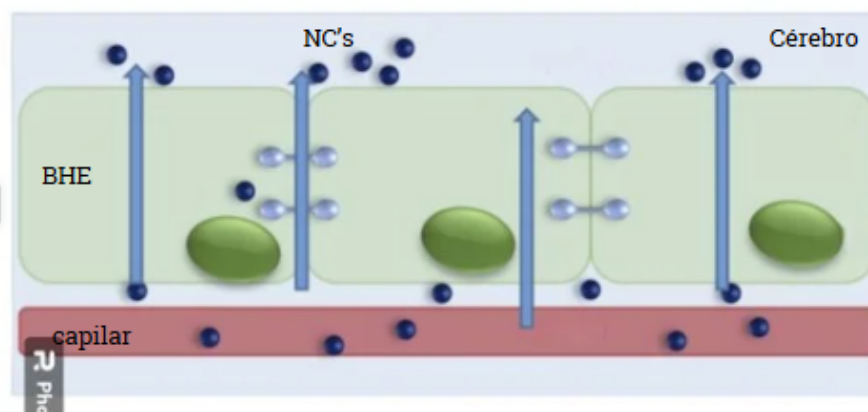
## 2.6 NANOTECNOLOGIA E SUA APLICABILIDADE

Nanotransportadores geralmente se referem a materiais e produtos farmacêuticos de aproximadamente 1 nm a 100 nm; no entanto, a *Food and Drug Administration-FDA* (Administração de alimentos e medicamentos) dos EUA geralmente considera 1.000 nm como um limite máximo (CHEN *et al.*, 2020; MIGUEL *et al.*, 2022; RODRÍGUEZ-GÓMEZ *et al.*, 2023).

O uso de nanoformulações resulta em melhor farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos, como na redução da toxicidade. Além disso, apresentam como aspecto fundamental, a entrega e liberação do fármaco de modo controlado para seus locais específicos da doença, o que acarreta em maior efetividade do tratamento (YUSUF *et al.*, 2023; AL-THANI *et al.*, 2024; HUANG *et al.*, 2024). Com o uso da nanotecnologia, é possível ultrapassar com maior eficiência a BHE pelo transporte de moléculas ativas através

da membrana, como representado na figura 2 (VAN DEN BROEK *et al.*, 2022; KULKARNI *et al.*, 2023; WU, D. *et al.*, 2023).

Figura 3 -Barreira hematoencefálica semipermeável e via de transmigração das nanocápsulas (NCs)



Fonte: (Adaptada de TIWARI, et al, 2019)

Os usos da técnica de encapsulamento de medicações apresentam diversos benefícios clínicos como: proteção contra a degradação química e/ou enzimática, controle da toxicidade do fármaco e de seus efeitos secundários, como também estabiliza o fármaco antes de chegar ao local alvo (TENCHOV *et al.*, 2021; THOE *et al.*, 2021; HSU *et al.*, 2023).

Nanoformulações, como nanopartículas poliméricas e lipossomais, têm sido empregadas para aumentar a solubilidade e a estabilidade metabólica de substâncias que sejam insolúveis em água, como também aumentando a exposição sistêmica (HUANG, L. *et al.*, 2024; HUANG, Y. *et al.*, 2024).

Além disso, este método de transporte de substâncias medicamentosas atesta que é possível reduzir significativamente a depuração e prolongar a meia-vida de circulação em comparação com medicamentos não formulados (MITCHELL *et al.*, 2020; BARYAKOVA *et al.*, 2023; EZIKE *et al.*, 2023).

Corroborando, destacam-se na literatura alguns estudos que demonstram que a vetorização de fármacos, como por exemplo, o uso de nanocápsulas, direcionam o fármaco para tecidos alvo, permitindo uma melhor penetração pela BHE, por exemplo, melhorando assim sua biodistribuição (PARIKH *et al.*, 2018; BARBARA *et al.*, 2017; MENG *et al.*, 2015).



A nanomedicina oferece novas abordagens para superar várias limitações dos tratamentos convencionais, como a baixa biodisponibilidade e a dificuldade de atingir o cérebro devido à presença da BHE (BHATTACHARYA *et al.*, 2022; WARIS *et al.*, 2022; WANG Z. *et al.*, 2023).

Além disso, as nanoformulações derivadas de plantas podem atuar em múltiplos alvos biológicos, abordando a complexidade das doenças neurodegenerativas. Compostos naturais como polifenóis e flavonoides, quando formulados em nanopartículas, têm demonstrado propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, que são cruciais na mitigação dos danos neuronais associados à DA. Esses sistemas não apenas melhoram a eficácia dos fitoterápicos, mas também reduzem os efeitos adversos, promovendo uma abordagem mais segura e sustentável (BHATTACHARYA *et al.*, 2022).

As nanoformulações, que incluem NC, polímeros biodegradáveis nanopartículas, lipossomas, micelas e outros sistemas de liberação controlada, oferecem a possibilidade de melhorar a entrega de fármacos ao SNC, maximizando a eficácia terapêutica (WARIS *et al.*, 2022; WANG Z. *et al.*, 2023). Essa abordagem permite que compostos terapêuticos, como inibidores de A $\beta$  ou moduladores da proteína tau, sejam entregues de forma mais eficaz nas regiões cerebrais mais afetadas pela patologia de Alzheimer (BHATTACHARYA *et al.*, 2022; WARIS *et al.*, 2022)

No caso da DA, uma das maiores dificuldades terapêuticas é garantir que os compostos neuroprotetores ou anti-inflamatórios consigam atravessar a BHE em concentrações eficazes. (HERNÁNDEZ-PARRA *et al.*, 2022; PADILLA-GODÍNEZ *et al.*, 2022; WANG *et al.*, 2023)

As nanopartículas podem ser projetadas para atravessar essa barreira de maneira eficiente, graças ao seu tamanho diminuto e à possibilidade de modificação da superfície das nanopartículas permitindo a adesão a receptores específicos nas células neuronais, facilitando a penetração no tecido cerebral. Isso permite que as nanoformulações direcionem o fármaco diretamente às áreas afetadas, como o hipocampo e o córtex, que são regiões chave na patologia do Alzheimer. (CHENG *et al.*, 2022; HERNÁNDEZ-PARRA *et al.*, 2022; WARIS *et al.*, 2022; WANG *et al.*, 2023)

Outro benefício das nanoformulações em doenças neurodegenerativas, especialmente no Alzheimer, é a liberação controlada e sustentada dos fármacos, uma característica essencial

para tratar doenças neurodegenerativas de progressão lenta, como a DA (PADILLA-GODÍNEZ *et al.*, 2022; WARIS *et al.*, 2022; WANG *et al.*, 2023).

As nanopartículas podem ser programadas para liberar os compostos ativos de maneira lenta e contínua, prolongando a presença dos fármacos e mantendo níveis terapêuticos no cérebro por períodos mais longos e evitando picos de concentração que podem causar efeitos colaterais e adversos, ou seja, reduzindo a necessidade de administrações frequentes (PADILLA-GODÍNEZ *et al.*, 2022; WARIS *et al.*, 2022; WANG *et al.*, 2023).

Essa característica é particularmente importante no Alzheimer, onde a progressão lenta e crônica da doença exige um fornecimento constante de agentes terapêuticos para neutralizar o acúmulo de placas A $\beta$  e tau (CHENG *et al.*, 2022; WARIS *et al.*, 2022; WANG *et al.*, 2023).

Além disso, as nanoformulações podem ser usadas para “*co-delivery*” de múltiplos fármacos, o que é uma vantagem em condições multifatoriais como na DA, pois essa doença envolve diversos processos patológicos simultâneos, incluindo neuroinflamação, estresse oxidativo e disfunção sináptica, acúmulo de A $\beta$ , hiperfosforilação da tau e neuroinflamação (PADILLA-GODÍNEZ *et al.*, 2022; WARIS *et al.*, 2022; WANG *et al.*, 2023).

A combinação de nanoformulações com agentes neuroprotetores pode também potencializar os efeitos terapêuticos, promovendo a saúde neuronal e a plasticidade sináptica, que são frequentemente comprometidas em doenças neurodegenerativas (CHENG *et al.*, 2022; HERNÁNDEZ-PARRA *et al.*, 2022).

Isso possibilita a entrega simultânea de medicamentos que atuam em diferentes vias, aumentando a eficácia terapêutica e potencialmente melhorando os resultados clínicos, que são fatores importantes na degeneração neural (PADILLA-GODÍNEZ *et al.*, 2022; WARIS *et al.*, 2022; WANG *et al.*, 2023).

Neste contexto, as nanopartículas podem ser projetadas para transportar uma combinação de compostos terapêuticos, atacando múltiplas vias patológicas ao mesmo tempo. Isso melhora a eficácia do tratamento e reduz a necessidade de múltiplas administrações de diferentes fármacos (WANG *et al.*, 2023). Ao utilizar esses sistemas de entrega, é possível melhorar a eficácia do tratamento e, simultaneamente, promover a saúde neuronal, aumentando a plasticidade sináptica e a função cognitiva (PADILLA-GODÍNEZ *et al.*, 2022).

Além disso, os nanomateriais podem ser utilizados como agentes diagnósticos, permitindo o rastreamento de biomarcadores específicos do Alzheimer e outros distúrbios neurológicos. Por exemplo, nanopartículas podem ser projetadas para identificar e se ligar a depósitos de A $\beta$ , auxiliando no diagnóstico precoce e no monitoramento da progressão da doença através de imagens cerebrais mais detalhadas, como aquelas realizadas com tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou ressonância magnética (BHATTACHARYA *et al.*, 2022; HERNÁNDEZ-PARRA *et al.*, 2022; PADILLA-GODÍNEZ *et al.*, 2022; WARIS *et al.*, 2022).

Apesar do imenso potencial das nanoformulações no tratamento de doenças neurodegenerativas, incluindo a DA, existem desafios importantes que ainda precisam ser superados como questões de segurança e biocompatibilidade a longo prazo são uma preocupação, uma vez que a introdução de materiais nanométricos no cérebro pode ter efeitos adversos ainda não totalmente compreendidos (WARIS *et al.*, 2022; WANG *et al.*, 2023).

## 2.7 EFEITOS DAS NANOCÁPSULAS DE CURCUMINA

Sistemas nanocarreadores aumentam a biodisponibilidade das drogas por elas carregadas, e essa propriedade pode ser bastante promissora em aumentar a baixa biodisponibilidade e solubilidade da CURC (PARIKH *et al.*, 2018; CHEN *et al.*, 2020). As NC atuam como veículos de entrega altamente eficazes, capazes de superar a baixa biodisponibilidade natural da CURC, um composto com fortes propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e neuroprotetoras (DE GOMES *et al.*, 2023; BERTONCINI-SILVA *et al.*, 2024; JACOB *et al.*, 2024).

A encapsulação da CURC em nanocarreadores oferece uma solução para esses desafios, tornando sua solubilidade aumentada, sua liberação no organismo de forma controlada, permitindo maior penetração na barreira hematoencefálica e liberação sustentada no SNC, o que é fundamental no tratamento de condições neurodegenerativas, dessa maneira, garantindo uma ação prolongada e direcionada no SNC, ajudando a tratar condições crônicas de forma mais eficiente (GODSE *et al.*, 2023; MOAWAD *et al.*, 2023; DA COSTA RODRIGUES *et al.*, 2024).

As nanocápsulas de curcumina (NC-CURC) possibilitam a redução dos efeitos colaterais com altas doses de curcumina, minimizando a toxicidade e aumentando a segurança do tratamento. Eles podem ser projetados para liberar CURC em resposta a estímulos específicos, como o ambiente inflamatório ou oxidativo presente em doenças neurodegenerativas, desse modo melhorando o tratamento de forma mais precisa e eficaz (TAGDE *et al.*, 2021; GODSE *et al.*, 2023; DA COSTA RODRIGUES *et al.*, 2024).

A administração de CURC em sua forma nanoparticulada não apenas atenua os déficits de memória, mas também promove uma série de benefícios neuroprotetores, como melhorar a sua biodisponibilidade da curcumina, permitindo que o composto alcance efetivamente o cérebro e exerça suas propriedades benéficas (NOOR *et al.*, 2022). Além disso, as nanopartículas de CURC atuam também na redução da inflamação e do EO, fatores que desempenham um papel significativo na progressão da DA (NOOR *et al.*, 2022).

No contexto da DA, as NC-CURC são particularmente promissoras. Elas permitem que a CURC ultrapasse a BHE de maneira mais eficaz, aumentando sua concentração no cérebro. Isso é essencial, pois a CURC pode inibir a formação de placas A $\beta$ , que estão diretamente ligadas à progressão da DA (DEL PRADO-AUDELO *et al.*, 2019; SHABBIR *et al.*, 2020; BALAKRISHNAN *et al.*, 2024; GENCHI *et al.*, 2024).

Além disso, as NC também ajudam a proteger as células cerebrais contra o EO e a inflamação, que são dois fatores-chave na degeneração neuronal assim como, liberam de maneira sustentada e proporcionada pelas nanocápsulas garantindo que a CURC tenha um efeito prolongado no combate a esses processos patológicos (SANTOS *et al.*, 2020; TAGDE *et al.*, 2021; GODSE *et al.*, 2023).

As NC-CURC apresentam efeitos significativos nas células Hep-G2, promovendo morte celular mais efetiva do que a CURC sozinha. Esse mecanismo é relevante para o tratamento de doenças neurodegenerativas, pois a regulação inadequada do apoptose pode levar à perda neuronal na DA. Ao modularizar a apoptose, as NC-CURC podem proteger os neurônios da morte celular devido à inflamação e ao EO, permitindo uma ação mais precisa e efetiva da CURC (MOAWAD *et al.*, 2023; RAJPUT *et al.*, 2023; MAHJOUBIN-TEHRAN *et al.*, 2024).

Além disso, as NC-CURC podem influenciar a expressão de genes relacionados ao ciclo celular, regulando proteínas-chave envolvidas no controle do crescimento celular e na

resposta ao estresse. No contexto da DA, essa modulação gênica pode ser essencial para limitar a ativação de mecanismos inflamatórios e promover a sobrevivência neuronal (MOAWAD *et al.*, 2023).

Ainda há efeitos da NC-CURC na proteção contra a apoptose no hipocampo, uma região crítica para a formação de memórias e aprendizagem, esse efeito é particularmente importante, pois a apoptose neuronal é um dos principais mecanismos envolvidos na progressão da DA (MOOSAVI *et al.*, 2024).

As NC-CURC estão envolvidas na restauração da sinalização de vias celulares essenciais, que são fundamentais para a sobrevivência celular e a plasticidade sináptica, a disfunção dessas vias está associada a déficits cognitivos e à deterioração da função neuronal observada em condições como Alzheimer. (MOOSAVI *et al.*, 2024). Portanto, a capacidade das NC-CURC de prevenir a interrupção dessas sinalizações sugerindo que ela pode desempenhar um papel significativo na manutenção da saúde neuronal e na preservação das funções cognitivas (MOOSAVI *et al.*, 2024).

Foi também observado que o tratamento com as NC melhorou aspectos envolvidos na inflamação e no EO, reduzindo a neurotoxicidade e desacelerando a progressão da neurodegeneração (HU *et al.*, 2023; ADAMU *et al.*, 2024; OLIVEIRA *et al.*, 2024). As NC-CURC abrem novas perspectivas para o desenvolvimento de intervenções que possam beneficiar pacientes com comprometimento cognitivo, promovendo uma abordagem mais eficaz e direcionada no combate à doença. (NOOR *et al.*, 2022; ISLAM *et al.*, 2023; MUNDEKKAD *et al.*, 2023).

No contexto da DA, isso significa que as NC-CURC poderiam ajudar a desacelerar a progressão da doença, melhorando a memória e a função cognitiva ao mesmo tempo em que reduzem a neuroinflamação, representando uma alternativa terapêutica inovadora e promissora para o tratamento de condições associadas à perda de memória, como a DA (LIU *et al.*, 2023; DA COSTA RODRIGUES *et al.*, 2024; OLIVEIRA *et al.*, 2024).

Alguns estudos destacam o potencial terapêutico da NC-CURC como uma abordagem inovadora para combater a memória prejudicada e os processos neurodegenerativos associados ao Alzheimer (OLIVEIRA *et al.*, 2023; DA COSTA RODRIGUES *et al.*, 2024; MOOSAVI *et al.*, 2024).

No modelo de DA induzido por STZ, o uso de NC-CURC demonstrou uma diminuição significativa na ativação de proteínas ligadas à apoptose, como o receptor de morte celular e as caspases envolvidas no processo apoptótico (DUAN *et al.*, 2022; ALSULAIM *et al.*, 2023; ELSAYED *et al.*, 2023).

Os mecanismos pelos quais as NC-CURC podem beneficiar o modelo da DA induzida por STZ são variados, de maneira que a CURC encapsulada pode potencializar a atividade de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD) e a catalase (CAT) concomitantemente a inibição da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e citocinas pró-inflamatórias, acarretando em uma área cerebral, menos suscetível a neurodegeneração (FIDELIS *et al.*, 2019; PRASANNA *et al.*, 2021; MISHRA *et al.*, 2024).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar o efeito de nanocápsulas contendo curcumina diante de alterações neurocomportamentais, relacionados a memória, e teciduais em um modelo experimental de doença de Alzheimer (DA) em roedores induzida pela injeção intracerebroventricular (ICV) de estreptozotocina (STZ) em ratos.

#### **3.2 Objetivos específicos**

**3.2.1.** Avaliar os efeitos das formulações de CURC nanoencapsulada e/ou na forma livre em ratos após injeção de STZ (i.c.v) sob a locomoção voluntária;

**3.2.2.** Avaliar os possíveis efeitos da CURC nanoencapsulada e/ou na forma livre em restaurar a memória longo prazo e aversiva de ratos após a injeção de STZ (i.c.v) em diferentes testes comportamentais;

**3.2.3.** Avaliar os possíveis efeitos da CURC a nanoencapsulada e/ou na forma livre em restaurar a memória espacial de ratos após a injeção de STZ (i.c.v) em diferentes testes comportamentais;

**3.2.4.** Avaliar marcadores de EO após a injeção de STZ (i.c.v) da curcumina nanoencapsulada e na forma livre no córtex pré-frontal e hipocampo de ratos;

**3.2.5.** Avaliar os efeitos da CURC nanoencapsulada e/ou na forma livre em ratos após injeção de expostos ao da STZ (i.c.v) sobre a atividade da AChE no córtex pré-frontal e hipocampo dos ratos;

**3.2.6.** Investigar os efeitos da CURC nanoencapsulada e/ou na forma livre em ratos após injeção de expostos ao da STZ (i.c.v) sobre a ativação astrocitária em hipocampo de ratos.

#### 4 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE

A partir do momento que o indivíduo é diagnosticado com a DA, muitas mudanças na vida desta pessoa e de seus familiares acontecem, seja em sua rotina individual como na de sua família, pelo fato de que é necessário realizar adaptações de acordo às suas novas carências e prioridades de cuidado, os quais são de suma importância que sejam realizados de forma interdisciplinar com os profissionais de saúde, especialmente o enfermeiro, o qual pode realizar um suporte para o usuário e sua família, a qual enfrenta uma situação distinta do que era seu cotidiano (DE ALBUQUERQUE *et al.*,2019).

Um estudo de 2017 sobre prevenção, intervenção e tratamento de demência inclui fatores de risco, incluindo baixo contato social, tabagismo, obesidade, depressão, inatividade física, diabetes, hipertensão e deficiência auditiva (LIVINGSTON *et al.*, 2017; KIVIMAKI *et al.*,2018; LIVINGSTON *et al.*,2024; WALSH *et al.*,2024). Mudanças no estilo de vida podem alterar esses fatores, mas outros fatores de risco também são levados em conta, como o consumo excessivo de álcool, lesão cerebral traumática crônica (TCE) e poluição atmosférica (WEIL *et al.*,2018; LIVINGSTON *et al.*,2020; LYKKE,2024).

As primeiras diretrizes para diminuir o risco de demência e o declínio cognitivo foram publicadas pela OMS em 2019. Essas diretrizes são centradas na atividade física, dieta, excesso de peso ou obesidade, consumo de tabaco e álcool, hipertensão e diabetes. Indivíduos com demência apresentam maior risco de doenças cardiovasculares e metabólicas devido a esses fatores de estilo de vida (OMS, 2019; SCHELTENS *et al.*,2021).

Isto significa que os fatores do estilo de vida não afetam diretamente a patologia, mas podem contribuir para uma porcentagem dos fatores de risco vasculares e metabólicos acarretando em maior propensão destes em indivíduos com DA (SCHELTENS, *et al.*,2021). Fatores relacionados ao risco cardiovascular e estilo de vida sedentário, estão sendo associados em diferentes estudos em conjunto com a demência (LIVINGSTON *et al.*,2017).

O aumento da expectativa de vida, a alta incidência da DA em idosos e o limitado tratamento desta enfermidade justificam a necessidade de novas investigações acerca dos mecanismos envolvidos e de novos alvos terapêuticos na patogênese e progressão da doença, assim como, as investigações de novos fármacos e métodos terapêuticos para a prevenção e tratamento da DA são altamente relevantes.



Neste contexto, emerge esta proposta de investigação do potencial neuro restaurador de NC-CURC frente aos prejuízos comportamentais de memória e teciduais induzidos pela STZ, um modelo da DA, em ratos. Corroborando com essa hipótese de melhorias do uso da CURC, destacam-se na literatura alguns estudos que demonstram que a vetorização de fármacos, como por exemplo, o uso de NC, direcionam o fármaco para tecidos alvo, permitindo uma melhor penetração pela BHE, por exemplo, melhorando assim sua biodistribuição (MENG *et al.*,2015; BÁRBARA *et al.*,2017; PARIKH *et al.*,2018).

Sistemas nanocarreadores também aumentam a biodisponibilidade das drogas por elas carregadas, e essa propriedade pode ser bastante promissora em aumentar a baixa biodisponibilidade da CURC (PARIKH *et al.*,2018).

Estudos publicados nos últimos anos já demonstraram que a CURC possui efeitos neuroprotetores e neuro restauradores, que esse flavonoide possui efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios e melhora o desempenho cognitivo de animais em diferentes modelos de déficit de memória (MENG *et al.*,2015; BÁRBARA *et al.*,2017; PARIKH *et al.*,2018).

Assim, diversos estudos indicam o promissor efeito benéfico da CURC em doenças neurodegenerativas, inclusive neste modelo proposto aqui (ISHRAT *et al.*,2009; BASSANI *et al.*, 2017; ABRAHAMS *et al.*,2019;), contudo, até onde sabemos, não há estudos que apontem os efeitos de nanoformulações de CURC em animais como prejuízos comportamentais e neuroquímicos induzido pela STZ. Por fim, buscamos propor nesta dissertação, demonstrar a eficiência das NC-CURC em relação a CURC livre (dissolvida em óleo) em um modelo da DA induzido por STZ em ratos.






## 5 DESENVOLVIMENTO

O desenvolvimento deste trabalho de dissertação de mestrado está apresentado sob a forma de um artigo científico publicado na revista *Brain Science* (I.F. 2.7, em 2024). Assim, tanto a metodologia adotada nesta pesquisa, como os resultados dela e a sua discussão, estão apresentados nestas seções. As referências bibliográficas encontram-se posteriormente nas suas descrições.

5.1 Artigo publicado na revista científica *Brain Science*

Article

## Nanoencapsulated Curcumin: Enhanced Efficacy in Reversing Memory Loss in An Alzheimer Disease Model

Anne Suély Pinto Savall<sup>1</sup>, Jhuly Dorneles de Mello<sup>1</sup>, Eduarda Monteiro Fidelis<sup>1</sup> , Antonio Alvenir Comis-Neto<sup>1</sup>, Maria Regina Nepomuceno<sup>1</sup>, Camila de Oliveira Pacheco<sup>2</sup>, Sandra Elisa Haas<sup>2</sup>  and Simone Pinton<sup>1,\*</sup> 

- <sup>1</sup> Research Group on Biochemistry and Toxicology in Eukaryotes, Federal University of Pampa, Campus Uruguiana, Uruguiana 97500-970, RS, Brazil; annesavall@gmail.com (A.S.P.); jhulymello.aluno@unipampa.edu.br (J.D.d.M.); eduardamonfil.aqua@gmail.com (E.M.F.); antoniocomis.aluno@unipampa.edu.br (A.A.C.-N.); marianepomuceno.aluno@unipampa.edu.br (M.R.N.)
- <sup>2</sup> Laboratory of Pharmacology and Pharmacometrics, Federal University of Pampa, Campus Uruguiana, Uruguiana 97500-970, RS, Brazil; coliveirapacheco@gmail.com (C.d.O.P.); sandrahaas@unipampa.edu.br (S.E.H.)
- \* Correspondence: simonepinton@unipampa.edu.br; Tel.: +55-55-3911-0200

**Abstract:** Investigating new drugs or formulations that target Alzheimer disease (AD) is critical for advancing therapeutic interventions. Therefore, this study aimed to assess the effectiveness of nanoencapsulated curcumin (NC Curc) in alleviating memory impairment, oxidative stress, and neuroinflammation in a validated AD model. Male Wistar rats were given bilateral intracerebroventricular injections of either saline or streptozotocin (STZ) (3 mg/3 µL/site) to establish the AD model (day 0). On day 22, daily oral administrations of curcumin (6 mg/kg), NC Curc (6 mg/kg), or a vehicle (unloaded NC) were initiated and continued for 14 days. NC Curc significantly reversed memory deficits in object recognition and inhibitory avoidance tests induced by STZ. Both formulations of curcumin attenuated elevated acetylcholinesterase activity caused by STZ. Importantly, NC Curc alone effectively mitigated STZ-induced oxidative stress. Additionally, NC Curc treatment normalized GFAP levels, suggesting a potential reduction in neuroinflammation in STZ-treated rats. Our findings indicate that NC Curc improves memory in an AD rat model, highlighting its enhanced therapeutic effects compared to unencapsulated curcumin. This research significantly contributes to understanding the therapeutic and neurorestorative potential of NC Curc in AD, particularly in reversing pathophysiological changes.

**Keywords:** memory; streptozotocin; nanotechnology; neuroinflammation; oxidative stress



**Citation:** Savall, A.S.P.; de Mello, J.D.; Fidelis, E.M.; Comis-Neto, A.A.; Nepomuceno, M.R.; Pacheco, C.d.O.; Haas, S.E.; Pinton, S. Nanoencapsulated Curcumin: Enhanced Efficacy in Reversing Memory Loss in An Alzheimer Disease Model. *Brain Sci.* **2024**, *14*, 130. <https://doi.org/10.3390/brainsci14020130>

Academic Editor: George B. Stefano

Received: 20 December 2023

Revised: 16 January 2024

Accepted: 22 January 2024

Published: 26 January 2024



**Copyright:** © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

### 1. Introduction

Alzheimer disease (AD) is a complex condition influenced by various factors, including genetics, environment, and metabolism. Its main characteristic is memory loss, which is the first indication of dementia. The disease is characterized by the buildup of  $\beta$ -amyloid plaques, which initiate harmful effects on the brain, causing the loss of neurons and synapses. This process also increases oxidative stress and inflammation, damaging the neural tissue. As a result, cognitive decline worsens over time, particularly affecting brain regions such as the cortex, hippocampus, striatum, and cerebellum [1–3].

The complex pathophysiology of AD involves oxidative stress and neuroinflammation. These factors adversely affect the central nervous system, disrupting metabolic pathways in the brain and causing irreversible damage to the biological system. Oxidative stress plays a crucial role in the various stages of AD, including both sporadic and familial forms [1,4]. Neuroinflammation is a key factor in the progression of AD, as it complicates the brain environment and impairs neuronal and synaptic functions [5]. AD patients also experience a progressive cognitive decline associated with changes in acetylcholine levels [6]. Maintaining optimal brain function requires regulating oxidative stress, neuroinflammation,

and acetylcholine levels, especially in the cortex and hippocampus [5,7]. Low molecular weight antioxidants and anti-inflammatory agents, such as *Curcuma longa* L., can help counteract the brain changes seen in AD patients [4]. *C. longa* L., an herbaceous plant of the Zingiberaceae family, receives its distinctive yellow-orange color from curcumin, its primary curcuminoid [8].

Curcumin has garnered attention for its potential therapeutic benefits in neurodegenerative conditions, specifically AD [4]. It is believed to work by inhibiting the formation and promoting the disintegration of  $\beta$ -amyloid plaques, as well as mitigating the hyperphosphorylation of the tau protein [9]. One limitation of curcumin is its low solubility and permeability in water, resulting in low bioavailability and presenting challenges for oral administration [10]. However, by utilizing nanocarrier systems, particularly nanocapsules, it becomes possible to achieve precise drug targeting to specific tissues [11]. This approach enhances drug permeability across physiological barriers, such as the blood–brain barrier, optimizing biodistribution and potentially enhancing the therapeutic efficacy of curcumin [12–15].

Considering these factors, the objective of this study was to evaluate the effect of curcumin nanocapsules (NC Curc) on memory loss, neuroinflammation, and oxidative stress reversal in an animal model of AD induced by intracerebroventricular (icv) injection of streptozotocin (2-deoxy-2-(3-(methyl-3-nitrosoureido)-D-glucopyranose) (STZ). Additionally, this study investigated the involvement of acetylcholinesterase (AChE) activity. To mimic the sporadic non-hereditary form of AD, which is the most common category affecting patients and is related to interactions between genetic and environmental factors [16], low doses of STZ were used to induce this well-established model through an icv injection capable of inducing a pathology similar to AD [3,16].

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Animals

A total of 86 male 8-week-old Wistar rats, weighing 250–350 g, were employed in this study: 62 rats for behavioral, oxidant, and AChE assays, with an additional set of 24 rats ( $n = 4$ /group) for immunohistochemistry assays. The animals were housed at a controlled temperature of 22–25 °C, with unrestricted access to water and food. They were subjected to a 12 h:12 h light/dark cycle, with lights turning on at 7:00 a.m. The rats were sourced from the Federal University of Santa Maria (Brazil) and used in accordance with the guidelines of the Committee on Care and Use of Experimental Animal Resources of the Federal University of Pampa (Brazil; protocol no. 040/2019). The sample size was based on similar studies [17,18]. All efforts were focused on minimizing animal suffering and reducing the number of animals used in the experiments.

### 2.2. Drugs and Formulations

Streptozotocin was obtained from Sigma-Aldrich (S0130) (St. Louis, MO, USA) and dissolved in Hank's balanced salt solution (HBSS) with the following concentrations (in mM): 137 NaCl, 0.63 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 4.17 NaHCO<sub>3</sub>, 5.36 KCl, 0.44 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.26 CaCl<sub>2</sub>, 0.41 MgSO<sub>4</sub>, 0.49 MgCl<sub>2</sub>, and 10 glucose (pH 7.4), as instructed by Biasibetti et al. [19]. Curcumin was obtained from Sigma-Aldrich (C1386) (St. Louis, MO, USA). The anti-glial fibrillary acidic protein (anti-GFAP) (G3893) antibody was obtained from Sigma-Aldrich Brazil, along with a secondary antibody labeled with Alexa Fluor 594 from Invitrogen (A11012). DAPI fluorescent dye was sourced from Invitrogen (D9542). All other chemicals were of analytical grade and procured from standard commercial suppliers.

Curcumin nanocapsules coated with polysorbate (P80) formulation were prepared using the deposition interfacial method [20]. Curc (final concentration of 0.6 mg/mL), poly( $\epsilon$ -caprolactone), caprylic/capric triglyceride oil, and sorbitan monostearate were dissolved in acetone and then poured into an aqueous solution containing P80. After agitation, a rotatory evaporator was used to remove the organic solvent and excess water. Unloaded NCs were prepared using the same method without curcumin. Formulations

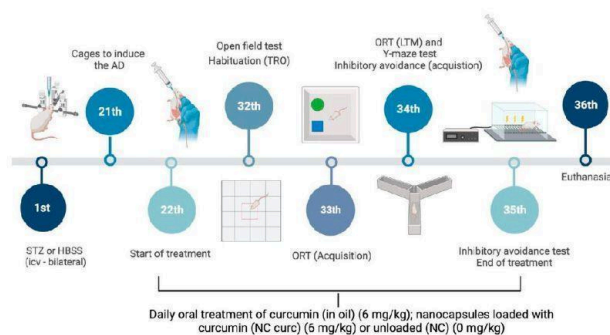
were characterized by Santos et al., 2021 [20] and showed particle sizes of  $254 \pm 2$  and  $207 \pm 5$  nm for NC Curc and unloaded NCs, respectively. The zeta potential and pH for NC Curc were  $-26 \pm 2$  mV and  $6.0 \pm 0.01$  and, for unloaded NC, were  $-25 \pm 3$  mV and  $5.0 \pm 0.01$ . Encapsulation efficiency and drug content were close to 100% for NC Curc.

### 2.3. Surgical Procedure and Experimental Protocol

The initial day involved icv infusion of STZ or vehicle, as demonstrated elsewhere [17,19]. Specifically, on the day of surgery, animals were anesthetized using ketamine/xylazine (75 and 10 mg/kg, respectively, ip) and positioned in a stereotaxic apparatus. A midline sagittal incision was made in the scalp, and burr holes drilled over the lateral ventricles. The coordinates used were 0.9 mm posterior to bregma, 1.5 mm lateral to sagittal suture, and 3.6 mm beneath the brain surface. Rats received 3  $\mu$ L bilateral infusion of STZ (3 mg/kg) or vehicle using a Hamilton syringe. Post-surgery, rats were placed on a heating pad at  $37.5 \pm 0.5$  °C until recovery from anesthesia. Subsequently, they were housed for 21 days to establish the AD model, after which they were redivided into groups to assess NC Curc and curcumin's effects on STZ. The animals were assigned to six groups ( $n = 9$ –12/group):

- (I). Control—vehicle (HBSS, 3  $\mu$ L/ventricle, icv) + unloaded NC (gavage) ( $n = 12$ )
- (II). Curc—vehicle (HBSS, 3  $\mu$ L/ventricle, icv) + free curcumin (in canola oil, 6 mg/kg, gavage) ( $n = 11$ )
- (III). NC Curc—vehicle (HBSS, 3  $\mu$ L/ventricle, icv) + curcumin-loaded NC (6 mg/kg, gavage) ( $n = 12$ )
- (IV). STZ—streptozotocin (3 mg/kg, 3  $\mu$ L/ventricle, icv) + unloaded NC (gavage) ( $n = 9$ )
- (V). STZ + Curc—streptozotocin (3 mg/kg, 3  $\mu$ L/ventricle, icv) + free curcumin (in canola oil, 6 mg/kg, gavage) ( $n = 9$ )
- (VI). STZ + NC Curc—streptozotocin (3 mg/kg, icv) + curcumin-loaded NC (6 mg/kg, gavage) ( $n = 9$ )

On day 22, the rats began daily oral treatment, continued for 14 days, with curcumin in oil (10 mL/kg), NC Curc (6 mg/kg), or unloaded NC (0 mg/kg). The dosages were selected based on the study by Loch-Neckel et al. [21]. Behavioral tests were conducted on days 32–35. Twenty-four hours after the last behavior test, on day 36, the rats were euthanized, and their prefrontal cortices and hippocampi were dissected. A schematic representation of the experimental procedure is shown in Figure 1.



**Figure 1.** Schematic representation of the experimental design. On day 0, rats received a bilateral infusion of STZ (3 mg/kg—3  $\mu$ L) or saline solution intracerebroventricular (icv). After 21 days, the rats were divided into groups. From day 22 to day 35, the animals were treated with free curcumin (Curc) (in oil, 6 mg/kg, ig), curcumin loaded in nanocapsules (NC Curc) (6 mg/kg, ig), or unloaded nanocapsules (NC) (0 mg/kg). Behavioral tests were carried out between days 32 and 35 to assess cognitive function. On day 36, the prefrontal cortices and hippocampi were dissected.

## 2.4. Behavioral Tests

### 2.4.1. Open Field Test

On day 32, spontaneous locomotor activity was assessed using the open field test [22]. The apparatus, measuring  $50 \times 50 \times 50$  cm, had its floor divided into nine equal squares. Each rat was placed in the center, and their movement across segments (four-leg criterion) and rearings were recorded for 5 min by a blinded observer using a stopwatch.

### 2.4.2. Object Recognition Test

Long-term memory (LTM) was measured using the one-trial object recognition task (ORT) method on days 32, 33, and 34 following icv STZ administration [23,24]. The animals were placed in an open wooden box ( $50 \times 50 \times 50$  cm) and allowed to explore two identical objects (A1 and A2) for 5 min on the training day (day 33). The objects, made of plastic with various colors, were attached to the floor to prevent displacement. To measure LTM, one of the objects was replaced with a novel object (B) 24 h after training, and the exploration time was measured by a blinded observer for an additional 5-min period. Exploration was defined as sniffing or touching the object with the nose and/or forepaws. The results were expressed as the percentage of exploratory preference for each animal using the ratio  $tB/(tA + tB) \times 100$ , where tA is the time spent exploring the familiar object A and tB is the time spent exploring the novel object B.

### 2.4.3. Y-Maze Test

Spatial working memory was assessed on day 34 after icv STZ administration for 5 min using a Y-maze, as described by Dellu et al. [25] and then validated as a task requiring hippocampal function and spatial memory [26,27]. The Y-maze used in this study had three arms crossing at  $120^\circ$  angles. This behavioral test was performed by a blinded observer. Rats were expected to explore the new arms more frequently than a recently explored arm, and returning to a previously explored arm was counted as a mistake. A lower exploration frequency of the last previously explored arm indicated better memory performance. A consecutive entry into all three arms (i.e., ABC, CAB, or BCA but not ABA) was considered an actual alternation. The scores were calculated as  $(\text{actual alternation}/\text{maximal alternation} - 2) \times 100$ .

### 2.4.4. Inhibitory Avoidance Test

Aversive LTM was assessed using the inhibitory avoidance test on days 34 and 35 [17]. The apparatus consisted of a single box with a safe platform, and the rats were trained to associate the removal of this platform with an aversive stimulus (a 0.5 mA electric shock delivered for 2 s). Twenty-four hours after training (day 35), the rats were placed on the platform again, and the time taken to step down (transfer latency) was measured (cut-off at 300 s). Latency (in seconds) was defined as the time taken to fall from the platform in the acquisition and retention phases. This behavioral test was performed by a blinded observer.

## 2.5. Sample Preparation

Samples were homogenized in 50 mM Tris-HCl buffer, pH 7.4 (1/10, *w/v*). Post-homogenization, samples were centrifuged at 2400 g for 10 min at  $4^\circ\text{C}$ . The resultant low-speed supernatant fraction (S1) was utilized for several analyses: reactive species (RS) and non-protein thiol (NPSH) levels, thiobarbituric acid reactive species (TBARS) levels, and catalase (CAT) and acetylcholinesterase (AChE) enzymatic activities. For immunohistochemistry, rats were deeply anesthetized with ketamine/xylazine (ip) and perfused through the left cardiac ventricle first with 0.9% saline solution, then with 4% paraformaldehyde in 0.1 M PBS, pH 7.4. Brains were post-fixed in the same fixative for 24 h at room temperature and cryoprotected in 30% sucrose solution in PBS at  $4^\circ\text{C}$  for 48 h. Finally, blinded observers froze the brains and stored them at  $-80^\circ\text{C}$  for future use in assays.

## 2.6. Oxidative Stress Parameters

### 2.6.1. Reactive Species

Reactive species (RS) levels were measured spectrofluorometrically using 2',7'-dichlorofluorescein diacetate (DCHF-DA), a non-fluorescent compound that becomes fluorescent dichlorofluorescein (DCF) upon oxidation by RS [28]. S1 was diluted (1:10) in 50 mM Tris-HCl (pH 7.4), mixed with 10  $\mu$ L of 1 mM DCHF-DA, and incubated at room temperature for 60 min. The fluorescence intensity of DCF was recorded at 520 nm (with 480 nm excitation). RS levels are expressed in units of DCF fluorescence.

### 2.6.2. Non-Protein Thiol Levels

NPSH levels were assessed using Ellman's method [29]. S1 was combined with 10% trichloroacetic acid (1:1 ratio). Post-centrifugation, the protein pellet was discarded, and free thiol groups in the supernatant were measured. The supernatant was mixed with 1 M potassium phosphate buffer (pH 7.4) and 10 mM 2-nitro-5-thiobenzoic acid. The colorimetric reaction was quantified at 412 nm, with NPSH levels expressed as nmol NPSH/g tissue.

### 2.6.3. Thiobarbituric Acid Reactive Species Levels

Lipid peroxidation was determined by TBARS assay as described by Ohkawa et al. [30] by measuring the concentration of malondialdehyde (MDA) as an end product of lipid peroxidation by reaction with thiobarbituric acid (TBA). Tissue aliquot (S1) was incubated at 95  $^{\circ}$ C for 2 h with TBA. Color reaction was measured at 532 nm. TBARS was reported in nmol TBARS/mg of protein.

### 2.6.4. Catalase Activity

The CAT activity in S1 was determined spectrometrically using Aebi's method [31], which measures the disappearance of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in the presence of the sample at 240 nm. An aliquot of S1 was added to a 50 mM potassium phosphate buffer (pH 7.0), and the enzymatic reaction was initiated by adding H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. One unit of enzyme was defined as the amount required to monitor the disappearance of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Enzymatic activity is expressed as units, which is the amount that decomposes 1  $\mu$ mol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/min at pH 7 and 25  $^{\circ}$ C per mg protein.

## 2.7. Acetylcholinesterase Activity

Prefrontal cortex samples were homogenized in 0.25 M sucrose buffer (1/10, *w/v*) and centrifuged at 2400 $\times$  *g* for 15 min at 4  $^{\circ}$ C. The resulting low-speed supernatants (S1) were used for the acetylcholinesterase (AChE) assay. AChE activity was determined as per Ellman et al. [32], using acetylthiocholine as a substrate. S1 was incubated with 0.1 M potassium phosphate buffer (pH 7.4) at 25  $^{\circ}$ C for 2 min, followed by the addition of 50  $\mu$ L of 10 mM 5,5-dithiobis-(2-nitrobenzoic) acid and 200  $\mu$ L of 8 mM acetylthiocholine. Spectrophotometric readings were taken at 412 nm every 30 s. AChE activity was expressed as  $\mu$ mol/h/mg protein.

## 2.8. Immunohistochemistry Assay

Coronal brain sections (30  $\mu$ m) were prepared using a cryostat (Leica-CM 3050S) at  $-20$   $^{\circ}$ C. Sections were incubated for 60 min in a blocking buffer with 10% normal donkey serum (DS) in PBS with 0.1% Triton X-100 at room temperature. They were then incubated overnight at 4  $^{\circ}$ C with rabbit anti-GFAP (1:400) in 1% DS diluted in 0.5% PBS-Tx. After washing in PBS, sections were incubated with anti-rabbit Alexa 594 (1:1000) in 1% DS diluted in 0.5% PBS-Tx for 2 h at room temperature. Subsequent to three PBS washes, sections were incubated with 0.5  $\mu$ g/mL DAPI (Invitrogen) for 10 min. After the final washes, sections were mounted on slides with Fluor Save (Merck) and covered with coverslips. Images of the hippocampal region were captured using the EVOS FLoid Imaging System, with GFAP fluorescence integrated density analyzed using the NIH Image



J software (15 November 2023). The method of Pinton et al. [17] was used, with minor modifications [33].

### 2.9. Protein Levels

Protein concentration in brain homogenates was quantified using Bradford's method [34]. Samples and bovine serum albumin standards were diluted 1:50 in potassium phosphate buffer (10 mM, pH 7.4) and incubated with Bradford reagent for 10 min at room temperature.

### 2.10. Statistical Analysis

Data were presented as mean  $\pm$  SEM. Statistical differences between groups were determined using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's multiple range test, as appropriate (GraphPad, San Diego, CA, USA). A  $p$ -value of  $<0.05$  was considered statistically significant.

## 3. Results

### 3.1. Behavioral Tests

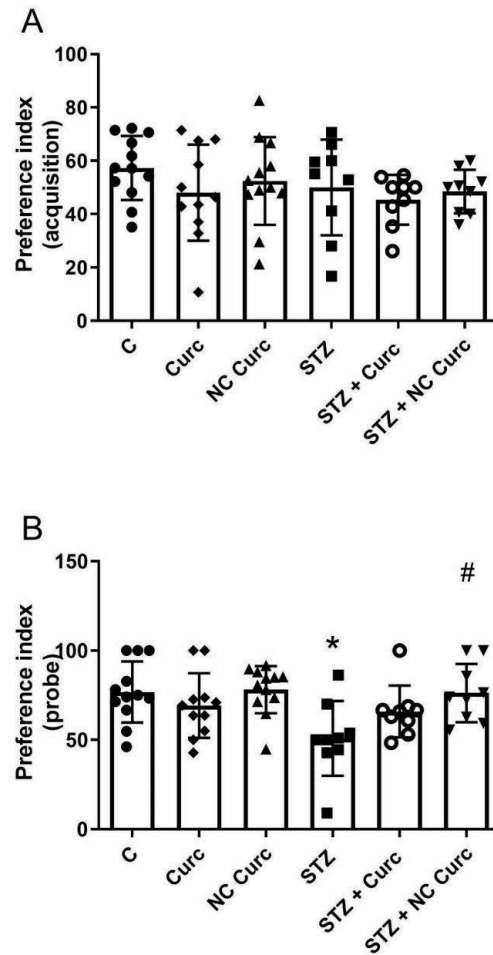
In the open field test, one-way ANOVA showed no significant difference in crossing numbers [ $F(5, 56) = 0.8161$ ;  $p = 0.5433$ ] or rearings [ $F(5, 56) = 0.5394$ ;  $p = 0.7455$ ] among the groups (Table 1). Figure 2 presents the effects of NC Curc on STZ-induced memory loss in the ORT. On day 33, all the animals explored both objects equally (about 50%) during the training session (Figure 2A) [ $F(5, 56) = 0.9068$ ;  $p = 0.4833$ ]. Significant differences in exploratory preference were observed in the probe ORT [ $F(5, 56) = 3.672$ ;  $p = 0.0061$ ] (Figure 2B). The STZ group exhibited a notably lower preference for the new object compared to the control group ( $p = 0.0108$ ). The NC Curc treatment significantly restored the mnemonic function disrupted by STZ ( $p = 0.0251$ ), indicating that NC Curc mitigated the STZ-caused LTM deficits in rats.

**Table 1.** The groups did not differ regarding the open field and Y-maze tests.

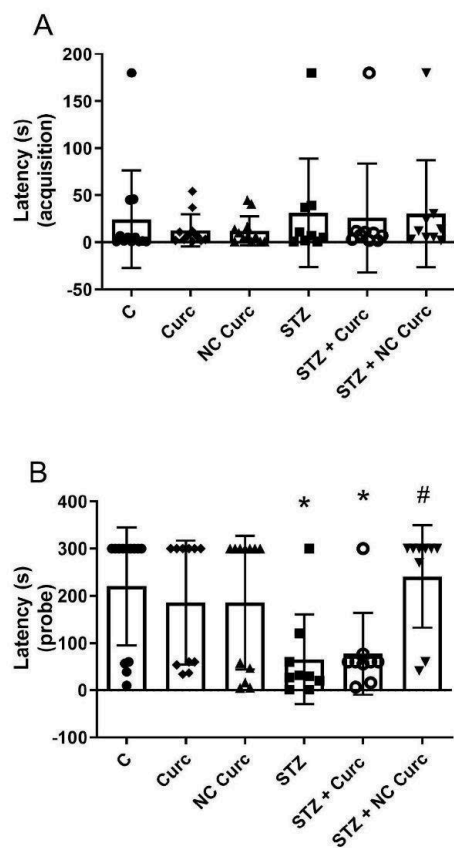
	Open Field Test		Y-Maze Test	
	Crossing	Rearing	Arm Entries	Alternations
Control	48.38 $\pm$ 24.38	25.54 $\pm$ 18.18	14.45 $\pm$ 5.02	53.73 $\pm$ 20.30
Curc	46.50 $\pm$ 23.03	21.55 $\pm$ 12.50	13.39 $\pm$ 3.96	45.18 $\pm$ 14.86
NC Curc	46.00 $\pm$ 28.64	23.58 $\pm$ 18.00	13.25 $\pm$ 4.71	50.67 $\pm$ 19.66
STZ	48.72 $\pm$ 23.19	27.28 $\pm$ 16.38	16.89 $\pm$ 5.77	52.46 $\pm$ 12.76
STZ + Curc	57.78 $\pm$ 28.64	20.33 $\pm$ 9.77	16.13 $\pm$ 5.90	37.63 $\pm$ 8.18
STZ + NC Curc	34.19 $\pm$ 25.52	17.06 $\pm$ 14.79	12.75 $\pm$ 3.73	52.23 $\pm$ 14.74

The effects of NC Curc and curcumin treatments (6 mg/kg/day) on total crossing and rearing in the open field test and number of arm entries and % alternation in the Y-maze test after intracerebroventricular STZ administration in rats are shown in Table 1. Data are reported as the mean  $\pm$  SD of 9–12 animals per group.

In the Y-maze test, no significant differences were found in the total arm entries [ $F(5, 56) = 1.125$ ;  $p = 0.3580$ ], suggesting similar locomotor activity across groups (Table 1). Analysis of actual alternation percentages also showed no significant differences [ $F(5, 56) = 1.407$ ;  $p = 0.2360$ ] (Table 1), indicating no effect of treatments on working memory. During inhibitory avoidance training, transfer latency times did not differ significantly between the groups [ $F(5, 56) = 0.4089$ ;  $p = 0.8406$ ] (Figure 3A). However, significant differences emerged in the probe test [ $F(5, 56) = 3.672$ ;  $p = 0.0060$ ] (Figure 3B), with STZ significantly reducing transfer latency compared to the control group ( $p = 0.0437$ ). Notably, NC Curc reversed this impairment ( $p = 0.0312$ ), aligning the STZ + NC Curc group with the control group. This suggests that NC Curc restored the aversive LTM impairment induced by STZ.



**Figure 2.** The NC Curc treatment restored the long-term memory impairment induced by STZ (icv) in rats in the ORT. Effects of NC Curc or curcumin treatments at a dose of 6 mg/kg/day on (A) exploratory preference during the (A) training and (B) LTM sessions assessed in the object recognition test in rats exposed to STZ (icv). Data are reported as the mean  $\pm$  SD of 9–12 animals per group. \*  $p < 0.05$  compared to the control group, and # denotes  $p < 0.05$  compared to the STZ group. ● Denotes as Control; ◆ as Curc; ▲ as NC Curc; ■ as STZ; ○ as STZ + Curc and; ▼ as STZ + NC Curc group.



**Figure 3.** The NC Curc treatment restored the aversive memory impairment induced by STZ (icv) in rats in the inhibitory avoidance test. The effects of NC Curc or curcumin treatments (6 mg/kg/day) on (A) training (latency in seconds to fall from the platform) and (B) probe (latency in seconds to fall from the platform) in the inhibitory avoidance test in rats exposed to STZ (icv). Data are reported as the mean  $\pm$  SD of 9–12 animals per group. \*  $p < 0.05$  compared to the control group, and # indicates  $p < 0.05$  compared to the STZ group. ● Denotes as Control; ◆ as Curc; ▲ as NC Curc; ■ as STZ; ○ as STZ + Curc and; ▼ as STZ + NC Curc group.

### 3.2. Oxidative Stress Markers

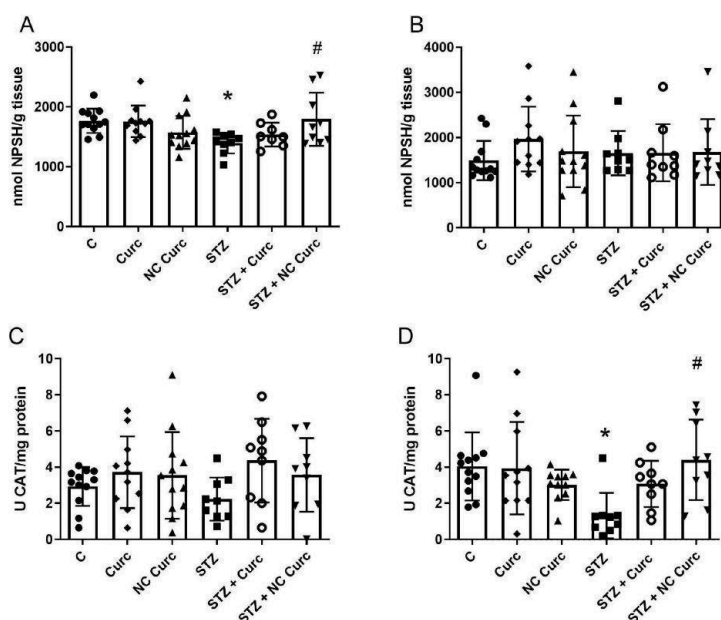
No significant alterations in RS levels were observed in the prefrontal cortex [ $F(5, 56) = 0.03074, p = 0.9995$ ] or hippocampus [ $F(5, 56) = 0.2276, p = 0.9489$ ] following STZ or NC Curc/curcumin treatments (Table 2). TBARS levels showed no significant differences across the groups in either the prefrontal cortex [ $F(5, 56) = 0.5057, p = 0.7695$ ] or hippocampus [ $F(5, 56) = 0.1363, p = 0.9825$ ] (Table 2). STZ significantly decreased NPSH levels in the prefrontal cortex compared to the control group ( $p = 0.0384$ ) (Figure 4A), but NC Curc effectively countered this reduction ( $p = 0.0382$ ). No changes in NPSH levels were observed in the hippocampus across the groups [ $F(5, 56) = 0.5983, p = 0.7016$ ] (Figure 4B). CAT activity in the prefrontal cortex showed no significant differences

[ $F(5, 56) = 1.181, p = 0.3313$ ] (Figure 4C), but a notable inhibition of hippocampal CAT activity was induced by STZ [ $F(5, 56) = 1.181, p = 0.3313$ ], which was restored by NC Curc treatment ( $p = 0.0139$ ) (Figure 4D).

**Table 2.** The groups did not differ in ROS and TBARS levels as markers of oxidative stress.

	RS		TBARS	
	Prefrontal Cortex	Hippocampus	Prefrontal Cortex	Hippocampus
Control	287.4 ± 193	498.5 ± 304	1.257 ± 0.28	1.211 ± 0.31
Curc	272.6 ± 235	546.5 ± 206	1.345 ± 0.52	1.125 ± 0.35
NC Curc	368.6 ± 335	423.8 ± 265	1.175 ± 0.39	1.128 ± 0.29
STZ	267.5 ± 144	516.1 ± 276	1.123 ± 0.33	0.954 ± 0.31
STZ + Curc	270.4 ± 158	485.9 ± 269	1.205 ± 0.65	1.359 ± 0.37
STZ + NC Curc	298.6 ± 180	464.2 ± 382	1.370 ± 0.42	1.076 ± 0.31

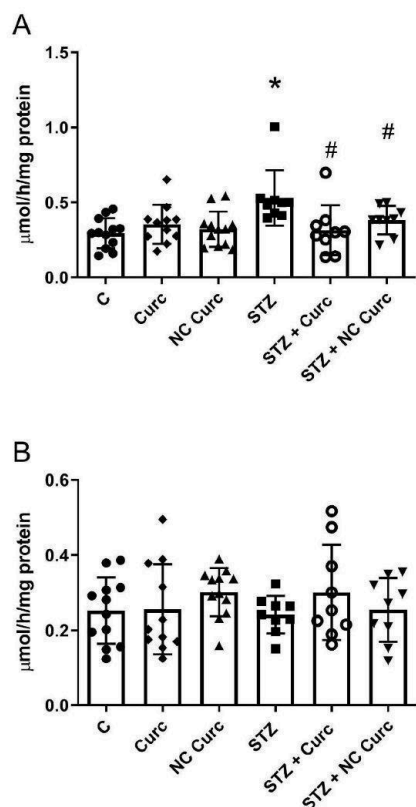
Effects of NC Curc and curcumin treatments at 6 mg/kg/day on TBARS and RS levels in the prefrontal cortex and hippocampus of rats exposed to STZ. Malondialdehyde levels were expressed as nmol MDA/mg protein, and RS results were expressed as units of fluorescence (UF). Data are reported as the mean ± SD of 9–12 animals per group.



**Figure 4.** NC Curc treatment restores the depletion of NPSH levels and the inhibition of CAT activity in different cerebral structures of rats exposed to STZ (icv). Effects of NC Curc or curcumin treatments at a dose of 6 mg/kg/day on NPSH levels in the (A) prefrontal cortex and (B) hippocampus, as well as CAT activity in the (C) prefrontal cortex and (D) hippocampus of rats exposed to STZ. Data are presented as the mean ± SD of 9–12 animals per group. \*  $p < 0.05$  compared to the control group, and # indicates  $p < 0.05$  compared to the STZ group. ● Denotes as Control; ◆ as Curc; ▲ as NC Curc; ■ as STZ; ○ as STZ + Curc and; ▼ as STZ + NC Curc group.

### 3.3. Acetylcholinesterase Activity

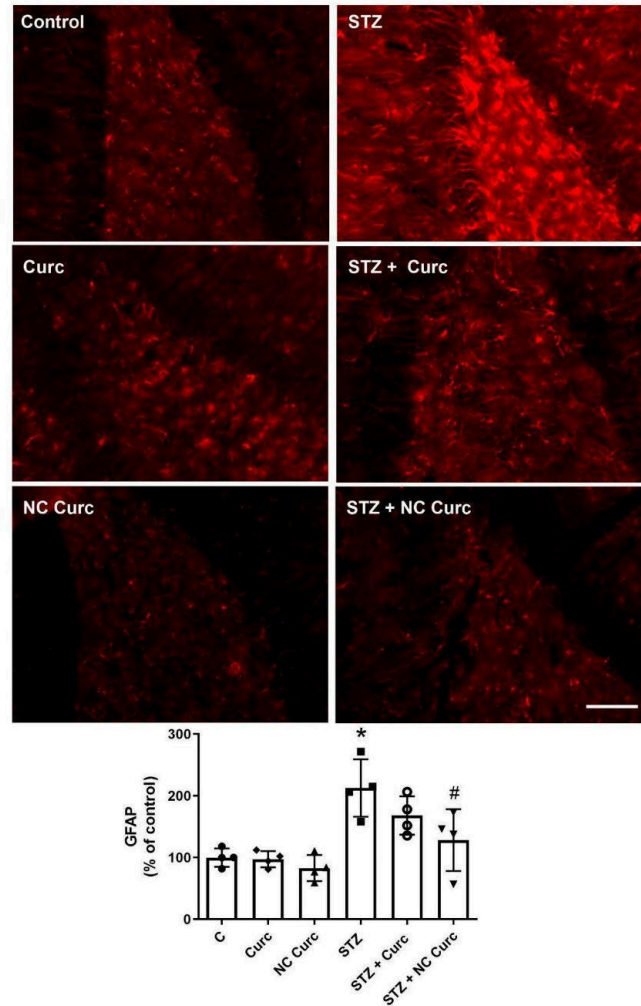
In the prefrontal cortex, AChE activity was significantly higher in STZ (icv)-induced rats compared to controls ( $p = 0.0040$ ). Both NC Curc ( $p = 0.0146$ ) and Curc treatments ( $p = 0.0176$ ) markedly inhibited AChE activity in comparison to STZ icv-induced rats (Figure 5A). However, no changes in hippocampal AChE activity were observed across the treated groups [ $F(5, 56) = 0.8062, p = 0.5502$ ] (Figure 5B).



**Figure 5.** Both NC Curc and curcumin treatments inhibited the AChE activity enhanced by STZ in the rat prefrontal cortex. Effects of NC Curc (6 mg/kg/day) or curcumin (6 mg/kg/day) treatments on AChE activity in the (A) prefrontal cortex and (B) hippocampus of rats exposed to STZ. Data reported as mean  $\pm$  SD of 9–12 animals/group. \*  $p < 0.05$  compared to control group, # indicates  $p < 0.05$  compared to STZ group. ● Denotes as Control; ◆ as Curc; ▲ as NC Curc; ■ as STZ; ○ as STZ + Curc and; ▼ as STZ + NC Curc group.

### 3.4. Neuroinflammation Marker

The analysis of GFAP content showed significant differences between the groups [ $F(5, 18) = 9.381, p = 0.0002$ ], as depicted in Figure 6. The STZ group exhibited increased GFAP levels compared to the control group ( $p = 0.0014$ ). NC Curc treatment effectively restored GFAP content to levels comparable to the control group ( $p = 0.0188$ ).



**Figure 6.** NC Curc treatment restored the GFAP content activated by STZ in the cerebral structures of rats. Effects of NC Curc (6 mg/kg/day) or curcumin (6 mg/kg/day) treatments on GFAP content in the cerebral structures of rats exposed to STZ. Representative image of GFAP content obtained by immunofluorescence microscopy of the dentate gyrus region. Scale bar: 100  $\mu$ m. Data from quantitative analyses are reported as mean  $\pm$  SD of 4 animals/group. \*  $p < 0.05$  compared to the control group, # indicates  $p < 0.05$  compared to the STZ group. ● Denotes as Control; ◆ as Curc; ▲ as NC Curc; ■ as STZ; ○ as STZ + Curc and; ▼ as STZ + NC Curc group.

#### 4. Discussion

This study demonstrated that bilateral administration of STZ (icv) resulted in memory impairment, as indicated by changes in behavior in the ORT and inhibitory avoidance,

as well as increased oxidative stress and activation of AChE and GFAP. Importantly, our findings revealed that NC Curc reversed the memory impairment and other changes caused by STZ. The therapeutic effect of the nanoformulation appears to be more effective than conventional curcumin treatment.

In behavioral terms, the initial two weeks following STZ administration were characterized by progressive and enduring deficits in learning and memory, which persisted for up to 12 weeks after infusion [35]. Numerous studies have shown that memory impairments become well-established 21 days after STZ administration [2,3,16,36]. Within this timeframe, deficits in rodent memory have consistently been observed through tests such as the ORT [36], the inhibitory avoidance test [37], and the Y-maze test [3]. Therefore, we intentionally waited for 21 days before starting the therapies involving curcumin and NC Curc, as our main objective was to assess the therapeutic effects of these formulations in mitigating the established memory deficits.

In this study, STZ induced a decline in LTM in the ORT, where the animals did not show a preference for the novel object, similar to the sporadic type of AD [3,36,38–40]. Furthermore, STZ impaired memory retention in the inhibitory avoidance test, which is consistent with a similar model reported by Gerzson et al. [37] and Pinz et al. [39]. Importantly, only treatment with NC Curc reversed the memory impairment caused by STZ in both the ORT and the inhibitory avoidance test, leading us to conclude that the nanoformulation containing curcumin enhances the effects of curcumin. The absence of changes in locomotor activity aligned with the finding of the restoration of memory impaired by STZ through NC Curc, indicating that this effect is indeed mnemonic.

Huang and colleagues [41] demonstrated the effectiveness of PLGA nanoparticles, modified with a blood–brain barrier-penetrating peptide and loaded with curcumin, in alleviating memory deficits in a double transgenic AD model (APP/PS1dE9) during the ORT in mice. Additionally, de Carvalho and colleagues [42] showed that NC Curc was more potent than curcumin in inhibiting the angiogenic process in a chick embryo model, which they attributed to the process of release and absorption of the bioactive compound and the surfactant properties of the P80 coating of this nanocapsule, which enhances membrane permeation. Our research group also highlighted the curcumin nanocapsules' higher efficacy than free curcumin in protecting against oxidative alterations and depressive-like behavior induced by  $\beta$ -amyloid administration in mice [13]. Thus, our findings support these studies, as NC Curc improved different types of memory in the AD models. The enhanced penetration capacity, along with the optimized process of release and absorption of NC, could explain the effectiveness of the nanomaterial in reversing memory impairment caused by STZ.

Our results suggest that oxidative stress is involved in the effects of STZ, and treatment with NC Curc reverses these effects. It has been shown that oxidative stress in DA leads to changes in the cell signaling pathway, resulting in neuroinflammation [43–45]. However, we did not observe significant differences in ROS and TBARS levels in any of the analyzed structures. This lack of distinction may be due to the sensitivity of both techniques, which could have influenced our results, or limitations in the STZ model, as observed by Rodrigues and colleagues [46]. It is also important to acknowledge the limitations inherent in the chosen model. Singh and Kumar [43], in a comparative study of AD induction models, observed that animals treated with intrahippocampal A $\beta$  (1–42) exhibited greater oxidative damage compared to those treated with STZ (icv).

Conversely, our results revealed decreased cortical levels of NPSH and hippocampal activity of CAT induced by STZ. However, both of these effects were increased by NC Curc treatment. Similar effects were observed in a neuroprotective study conducted by Rodrigues and colleagues. They attributed these effects to the antioxidant properties of NC Curc, which result from its prolonged and sustained action due to nanoformulation [47].

As a non-enzymatic antioxidant defense, NPSH levels play a fundamental role in detoxification reactions. The decrease in GSH levels in postmortem human brain samples with age suggests their potential involvement in the development of AD [48]. Additionally,

a deficiency or malfunction of CAT, a crucial antioxidant enzyme that converts hydrogen peroxide to water and oxygen, appears to be associated with diseases like AD. The current theory on how  $\beta$ -amyloid induces oxidative damage in cells proposes a direct interaction with catalase, which deactivates the protein's catalytic activity, leading to the onset of oxidative stress in AD [49]. While changes in antioxidant defenses have been observed, further experiments, including evaluating antioxidant enzyme expression, are necessary for a comprehensive understanding. Robust validation is crucial to support significant claims about the antioxidant mechanism, prompting caution when interpreting our findings. Thus, future investigations are vital to confirm and strengthen the identified hypothesis of the antioxidant effect of NC Curc.

In line with previous studies [15,17], it has been found that STZ increases AChE activity in the cortex. It is well known that cholinergic neurotransmission plays a crucial role in AD, and anticholinesterases have been proven effective in treating the disease and improving cognitive function in patients [50]. Therefore, the dysregulation of AChE is a characteristic of AD and is associated with the neurobiological processes involved in memory and cognition. In a study conducted on rats, it was observed that those treated with STZ exhibited a notable rise in AChE activity in the cortex, suggesting cholinergic dysfunction. This finding aligns with previous reports [43], although not in the hippocampus.

In our study, we found that both curcumin and NC Curc treatments were effective in restoring the increased AChE activity caused by STZ in the prefrontal cortex of rats. Noor and colleagues also observed similar effects with curcumin loaded in nanoparticles, which disrupted AChE activity. The antioxidant properties of NC Curc were found to be correlated with its effectiveness [15]. The variation in responses to oxidative stress or AChE disruption in different brain structures is influenced by several factors, including functional characteristics, lipid composition, neuronal density, metabolic demands, unique antioxidant capacity, and the expression of cholinesterases specific to each region of the brain [51,52]. These factors help explain the differences observed among structures in our study. It is worth noting that curcumin and its derivatives have shown moderate inhibitory potential on AChE, which contributes to their role in restoring memory [52–56].

The excessive activation of astrocytes, as indicated by the increased expression of GFAP [57], is a pathological sign of neurodegenerative damage. The STZ group showed a significant increase in astrocyte activation, consistent with the AD model and other studies [1,17,58,59]. Astrocytes play a critical role in maintaining homeostasis, including protecting neurons against oxidative stress and promoting neuroinflammation. In our study, we discovered that NC Curc could reverse the elevated levels of GFAP caused by STZ. This finding aligns with previous research demonstrating the strong anti-inflammatory properties of curcumin. Hoppe and colleagues [60] also observed a decrease in GFAP levels with NC Curc treatment, attributing it to the improved bioavailability of curcumin in the brain, significantly reducing neuroinflammatory processes. Consistent with these findings, STZ (icv) administration induced oxidative stress and alterations in AChE activity associated with neuroinflammation. It is worth noting that among the treatments given to the rats, NC Curc exhibited the highest effectiveness in reversing the effects of this AD model.

## 5. Conclusions

Our findings suggest that NC Curc has the potential to restore memory and reverse structural changes in the cortex and hippocampus of rats induced by STZ icv. This therapeutic effect is likely due to the antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin, which can be enhanced through nanoencapsulation. The observed improvements in memory behaviors, reduced oxidative stress levels, normalized AChE activity, and amelioration of neuroinflammatory markers collectively indicate the restorative potential of NC Curc in brain regions affected by STZ-induced damage.

Our study represents a significant advancement in understanding the effects of NC Curc in Alzheimer disease. The experimental design specifically focused on exploring



these nanotechnological formulations' therapeutic and neurorestorative effects. Further investigations will be needed in the future to determine its viability as a therapeutic agent for Alzheimer disease.

**Author Contributions:** A.S.P.S.: Conceptualization; Formal Analysis; Validation; Investigation; Data Curation; Writing—Original Draft; Visualization; Project Administration. J.D.d.M.: Formal Analysis; Investigation; Writing—Original Draft; Data Curation. E.M.F., A.A.C.-N., M.R.N. and C.d.O.P.: Formal Analysis; Investigation; Data Curation. S.E.H.: Conceptualization; Resources; Formal Analysis; Investigation; Data Curation; Review and Editing. S.P.: Conceptualization; Methodology; Formal Analysis; Resources; Writing—Review and Editing; Supervision; Project Administration; Data Curation; Funding Acquisition. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This study was financed by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior—Brasil (CAPES) (Finance Code 001) and National Council of Technological and Scientific Development (CNPq) (Finance Code 001). The authors are grateful for the support provided by the UNIPAMPA. S.E. Haas and S. Pinton are the recipients of a CNPq (grant no. 309256/2022-4) fellowship.

**Institutional Review Board Statement:** Animal care and experimental procedures were conducted in compliance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (NIH publication no. 8023) and approved by the Committee on Care and Use of Experimental Animal Resources of the Federal University of PAMPA, Brazil (CEUA: 040/2019, 10 October 2019).

**Informed Consent Statement:** Not applicable.

**Data Availability Statement:** The complete dataset supporting the obtained results is included within the article, and there is no need for supplementary source data.

**Acknowledgments:** The authors are thankful to UNIPAMPA, FAPERGS, CAPES, and CNPq. S.P. and S.E.H. are recipients of CNPq fellowships. We would also like to thank Atlas Assessoria Linguística for language editing and the NIH for the ImageJ open software (15 November 23).

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflicts of interest.

## References

1. Stanojevic, J.B.; Zeljkovic, M.; Dragic, M.; Stojanovic, I.R.; Ilic, T.V.; Stevanovic, I.D.; Ninkovic, M.B. Intermittent theta burst stimulation attenuates oxidative stress and reactive astrogliosis in the streptozotocin-induced model of Alzheimer's disease-like pathology. *Front. Aging Neurosci.* **2023**, *15*, 1161678. [[CrossRef](#)]
2. Latina, V.; Giacobuzzo, G.; Calissano, P.; Atlante, A.; La Regina, F.; Malerba, F.; Dell'Aquila, M.; Stigliano, E.; Balzamino, B.O.; Micera, A.; et al. Tau cleavage contributes to cognitive dysfunction in strepto-zotocin-induced sporadic Alzheimer's disease (sAD) mouse model. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 12158. [[CrossRef](#)]
3. Sahraei, R.; Aminyavari, S.; Hosseini, M.; Hassanzadeh-Taheri, M.; Foadoddini, M.; Saebipour, M.R. The ameliorative impact of *Centella asiatica* on the working memory deficit in streptozotocin-induced rat model of Alzheimer disease. *Basic Clin. Neurosci.* **2022**, *13*, 25–34. [[CrossRef](#)]
4. Salim, S. Oxidative stress and the central nervous system. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2017**, *360*, 201–205. [[CrossRef](#)]
5. Hampel, H.; Caraci, F.; Cuello, A.C.; Caruso, G.; Nisticò, R.; Corbo, M.; Baldacci, F.; Toschi, N.; Garaci, F.; Chiesa, P.A.; et al. A path toward precision medicine for neuroinflammatory mechanisms in Alzheimer's disease. *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 456. [[CrossRef](#)]
6. Janeczek, M.; Gefen, T.; Samimi, M.; Kim, G.; Weintraub, S.; Bigio, E.; Rogalski, E.; Mesulam, M.M.; Geula, C. Variations in acetylcholinesterase activity within human cortical pyramidal neurons across age and cognitive trajectories. *Cereb. Cortex* **2018**, *28*, 1329–1337. [[CrossRef](#)]
7. Wang, X.; Zhang, T.; Chen, X.; Xu, Y.; Li, Z.; Yang, Y.; Du, X.; Jiang, Z.; Ni, H. Simultaneous inhibitory effects of all-trans astaxanthin on acetylcholinesterase and oxidative stress. *Mar. Drugs* **2022**, *20*, 247. [[CrossRef](#)]
8. Gomes, T.L.N.; Zenha, R.S.S.; Antunes, A.H.; Faria, F.R.; Rezende, K.R.; de Souza, E.L.; Mota, J.F. Evaluation of the impact of different doses of *Curcuma longa* L. on antioxidant capacity: A randomized, double-blind, crossover pilot trial. *BioMed Res. Int.* **2021**, *2021*, 3532864. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Tang, M.; Taghibiglou, C. The mechanisms of action of curcumin in Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis. JAD* **2017**, *58*, 1003–1016. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Heger, M.; van Golen, R.F.; Broekgaarden, M.; Michel, M.C. The molecular basis for the pharmacokinetics and pharmacodynamics of curcumin and its metabolites in relation to cancer. *Pharmacol. Rev.* **2013**, *66*, 222–307. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

11. Barbara, R.; Belletti, D.; Pederzoli, F.; Masoni, M.; Keller, J.; Ballestrazzi, A.; Vandelli, M.A.; Tosi, G.; Grabrucker, A.M. Novel curcumin loaded nanoparticles engineered for blood-brain barrier crossing and able to disrupt Abeta aggregates. *Int. J. Pharm.* **2017**, *526*, 413–424. [[CrossRef](#)]
12. Parikh, A.; Kathawala, K.; Li, J.; Chen, C.; Shan, Z.; Cao, X.; Zhou, X.F.; Garg, S. Curcumin-loaded self-nanomicellizing solid dispersion system: Part II: In vivo safety and efficacy assessment against behavior deficit in Alzheimer disease. *Drug Deliv. Transl. Res.* **2018**, *8*, 1406–1420. [[CrossRef](#)]
13. Fidelis, E.M.; Savall, A.S.P.; da Luz Abreu, E.; Carvalho, F.; Teixeira, F.E.G.; Haas, S.E.; Bazanella Sampaio, T.; Pinton, S. Curcumin-loaded nanocapsules reverses the depressant-like behavior and oxidative stress induced by  $\beta$ -amyloid in mice. *Neuroscience* **2019**, *423*, 122–130. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Gutierrez, M.E.Z.; Savall, A.S.P.; da Luz Abreu, E.; Nakama, K.A.; Dos Santos, R.B.; Guedes, M.C.M.; Ávila, D.S.; Luchese, C.; Haas, S.E.; Quines, C.B.; et al. Co-nanoencapsulated meloxicam and curcumin improves cognitive impairment induced by amyloid-beta through modulation of cyclooxygenase-2 in mice. *Neural Regen. Res.* **2021**, *16*, 783–789. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Noor, N.A.; Hosny, E.N.; Khadrawy, Y.A.; Mourad, I.M.; Othman, A.I.; Aboul Ezz, H.S.; Mohammed, H.S. Effect of curcumin nanoparticles on streptozotocin-induced male Wistar rat model of Alzheimer's disease. *Metab. Brain Dis.* **2022**, *37*, 343–357. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Kurowska-Rucińska, E.; Ruciński, J.; Myslińska, D.; Grembecka, B.; Wrona, D.; Majkutewicz, I. Dimethyl fumarate alleviates adult neurogenesis disruption in hippocampus and olfactory bulb and spatial cognitive deficits induced by intracerebroventricular streptozotocin injection in young and aged rats. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 15449. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Pinton, S.; Sampaio, T.B.; Ramalho, R.M.; Rodrigues, C.M.; Nogueira, C.W. p,p'-Methoxyl-diphenyl diselenide prevents neurodegeneration and glial cell activation induced by streptozotocin in rats. *J. Alzheimer's Dis. JAD* **2013**, *33*, 133–144. [[CrossRef](#)]
18. Wu, C.; Yang, L.; Tucker, D.; Dong, Y.; Zhu, L.; Duan, R.; Liu, T.C.; Zhang, Q. Beneficial effects of exercise pretreatment in a sporadic Alzheimer's rat model. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2018**, *50*, 945–956. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Biasibetti, R.; Almeida Dos Santos, J.P.; Rodrigues, L.; Wartchow, K.M.; Suardi, L.Z.; Nardin, P.; Selistre, N.G.; Vázquez, D.; Gonçalves, C.A. Hippocampal changes in STZ-model of Alzheimer's disease are dependent on sex. *Behav. Brain Res.* **2017**, *316*, 205–214. [[CrossRef](#)]
20. Santos, R.B.D.; Nakama, K.A.; Pacheco, C.O.; de Gomes, M.G.; de Souza, J.F.; de Souza Pinto, A.C.; de Oliveira, F.A.; da Fonseca, A.L.; Varotti, F.; Fajardo, A.R.; et al. Curcumin-loaded nanocapsules: Influence of surface characteristics on technological parameters and potential antimalarial activity. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* **2021**, *118*, 111356. [[CrossRef](#)]
21. Loch-Neckel, G.; Santos-Bubniak, L.; Mazzarino, L.; Jacques, A.V.; Moccelin, B.; Santos-Silva, M.C.; Lemos-Senna, E. Orally administered chitosan-coated polycaprolactone nanoparticles containing curcumin attenuate metastatic melanoma in the lungs. *J. Pharm. Sci.* **2015**, *104*, 3524–3534. [[CrossRef](#)]
22. Walsh, R.N.; Cummins, R.A. The open-field test: A critical review. *Psychol. Bull.* **1976**, *83*, 482–504. [[CrossRef](#)]
23. Ennaceur, A. One-trial object recognition in rats and mice: Methodological and theoretical issues. *Behav. Brain Res.* **2010**, *215*, 244–254. [[CrossRef](#)]
24. Antunes, M.; Biala, G. The novel object recognition memory: Neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cogn. Process.* **2012**, *13*, 93–110. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Dellu, F.; Mayo, W.; Cherkaoui, J.; Le Moal, M.; Simon, H. A two-trial memory task with automated recording: Study in young and aged rats. *Brain Res.* **1992**, *588*, 132–139. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Conrad, C.D.; Galea, L.A.; Kuroda, Y.; McEwen, B.S. Chronic stress impairs rat spatial memory on the Y maze, and this effect is blocked by tianeptine pretreatment. *Behav. Neurosci.* **1996**, *110*, 1321–1334. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Conrad, C.D.; Lupien, S.J.; Thanasoulis, L.C.; McEwen, B.S. The effects of type I and type II corticosteroid receptor agonists on exploratory behavior and spatial memory in the Y-maze. *Brain Res.* **1997**, *759*, 76–83. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Loetchutin, C.; Kothan, S.; Dechsupa, S.; Meesungnoe, J.; Jay-Gerin, J.P.; Mankhetkorn, S. Spectrofluorometric determination of intracellular levels of reactive oxygen species in drug-sensitive and drug-resistant cancer cells using the 2',7'-dichlorofluorescein diacetate assay. *Radiat. Phys. Chem.* **2005**, *72*, 323–331. [[CrossRef](#)]
29. Ellman, G.L. Tissue sulfhydryl groups. *Arch. Biochem. Biophys.* **1959**, *82*, 70–77. [[CrossRef](#)]
30. Ohkawa, H.; Ohishi, N.; Yagi, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem.* **1979**, *95*, 351–358. [[CrossRef](#)]
31. Aebi, H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol.* **1984**, *105*, 121–126. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Ellman, G.L.; Courtney, K.D.; Andres, V., Jr.; Featherstone, R.M. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem. Pharmacol.* **1961**, *7*, 88–95. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Pinz, M.P.; de Oliveira, R.L.; da Fonseca, C.A.R.; Voss, G.T.; da Silva, B.P.; Duarte, L.F.B.; Domingues, W.B.; Ortiz, H.G.; Savall, A.S.P.; Meotti, F.C.; et al. A purine derivative containing an organoselenium group protects against memory impairment, sensitivity to nociception, oxidative damage, and neuroinflammation in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* **2023**, *60*, 1214–1231. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Bradford, M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* **1976**, *72*, 248–254. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

35. Grünblatt, E.; Salkovic-Petrisic, M.; Osmanovic, J.; Riederer, P.; Hoyer, S. Brain insulin system dysfunction in streptozotocin intracerebroventricularly treated rats generates hyperphosphorylated tau protein. *J. Neurochem.* **2007**, *101*, 757–770. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Nabavi Zadeh, F.; Nazari, M.; Amini, A.; Adeli, S.; Barzegar Behrooz, A.; Fahanik Babaei, J. Pre- and post-treatment of  $\alpha$ -Tocopherol on cognitive, synaptic plasticity, and mitochondrial disorders of the hippocampus in icv-streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's-like disease in male Wistar rat. *Front. Neurosci.* **2023**, *17*, 1073369. [[CrossRef](#)]
37. Gerzson, M.F.B.; Bona, N.P.; Soares, M.S.P.; Teixeira, F.C.; Rahmeier, F.L.; Carvalho, F.B.; da Cruz Fernandes, M.; Onzi, G.; Lenz, G.; Gonçalves, R.A.; et al. Tannic acid ameliorates STZ-induced Alzheimer's disease-like impairment of memory, neuroinflammation, neuronal death and modulates Akt expression. *Neurotox. Res.* **2020**, *37*, 1009–1017. [[CrossRef](#)]
38. Gáspár, A.; Hutka, B.; Ernyey, A.J.; Tajti, B.T.; Varga, B.T.; Zádori, Z.S.; Gyertyán, I. Performance of the intracerebroventricularly injected streptozotocin Alzheimer's disease model in a translationally relevant, aged and experienced rat population. *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 20247. [[CrossRef](#)]
39. Pinz, M.P.; Vogt, A.G.; da Costa Rodrigues, K.; Dos Reis, A.S.; Duarte, L.F.B.; Fronza, M.G.; Domingues, W.B.; Blodorn, E.B.; Alves, D.; Campos, V.F.; et al. Effect of a purine derivative containing selenium to improve memory decline and anxiety through modulation of the cholinergic system and  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase in an Alzheimer's disease model. *Metab. Brain Dis.* **2021**, *36*, 871–888. [[CrossRef](#)]
40. Lannert, H.; Hoyer, S. Intracerebroventricular administration of streptozotocin causes long-term diminutions in learning and memory abilities and in cerebral energy metabolism in adult rats. *Behav. Neurosci.* **1998**, *112*, 1199–1208. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Huang, N.; Lu, S.; Liu, X.G.; Zhu, J.; Wang, Y.J.; Liu, R.T. PLGA nanoparticles modified with a BBB-penetrating peptide co-delivering A $\beta$  generation inhibitor and curcumin attenuate memory deficits and neuropathology in Alzheimer's disease mice. *Oncotarget* **2017**, *8*, 81001–81013. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. de Carvalho, F.B.; de Gomes, M.G.; Savall, A.S.P.; Fidelis, E.M.; Pinton, S.; Ribeiro, A.C.F.; Munieweg, F.R.; Oelke, C.A.; Haas, S.E. Evaluation of curcumin-loaded polymeric nanocapsules with different coatings in chick embryo model: Influence on angiogenesis, teratogenesis and oxidative stress. *Pharmacol. Rep. PR* **2021**, *73*, 563–573. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Singh, A.; Kumar, A. Comparative analysis of intrahippocampal amyloid beta (1-42) and it is intracerebroventricular streptozotocin models of Alzheimer's disease: Possible behavioral, biochemical, mitochondrial, cellular and histopathological evidences. *J. Alzheimers Dis. Park.* **2016**, *6*. [[CrossRef](#)]
44. Kumar, A.; Singh, A.; Ekavali. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: An update. *Pharmacol. Rep.* **2015**, *67*, 195–203. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Smith, J.A.; Das, A.; Ray, S.K.; Banik, N.L. Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in neurodegenerative diseases. *Brain Res. Bull.* **2012**, *87*, 10–20. [[CrossRef](#)]
46. Rodrigues, M.V.; Gutierrez, J.M.; Carvalho, F.; Lopes, T.F.; Antunes, V.; da Costa, P.; Pereira, M.E.; Schetinger, M.R.C.; Morsch, V.M.; de Andrade, C.M. Protection of cholinergic and antioxidant system contributes to the effect of vitamin D3 ameliorating memory dysfunction in sporadic dementia of Alzheimer's type. *Redox Rep. Commun. Free Radic. Res.* **2019**, *24*, 34–40. [[CrossRef](#)]
47. Rodrigues, K.D.C.; Neto, M.R.D.S.; Barboza, V.D.S.; Hass, S.E.; Vaucher, R.D.A.; Giongo, J.L.; Schumacher, R.F.; Wilhelm, R.A.; Luchese, C. Anti-amnesic, antidepressant, and anxiolytic-like responses of curcumin-loaded nanocapsules in mice: Modulating acetylcholinesterase activity, oxidative parameters, and neuroinflammation biomarkers. *Res. Sq.* **2023**. [[CrossRef](#)]
48. Venkateshappa, C.; Harish, G.; Mahadevan, A.; Srinivas Bharath, M.M.; Shankar, S.K. Elevated oxidative stress and decreased antioxidant function in the human hippocampus and frontal cortex with increasing age: Implications for neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochem. Res.* **2012**, *37*, 1601–1614. [[CrossRef](#)]
49. Nandi, A.; Yan, L.J.; Jana, C.K.; Das, N. Role of catalase in oxidative stress- and age-associated degenerative diseases. *Oxidative Med. Cell. Longev.* **2019**, 9613090. [[CrossRef](#)]
50. Saxena, M.; Dubey, R. Target enzyme in Alzheimer's disease: Acetylcholinesterase inhibitors. *Curr. Top. Med. Chem.* **2019**, *19*, 264–275. [[CrossRef](#)]
51. Ballard, C.G.; Greig, N.H.; Guillozet-Bongaarts, A.L.; Enz, A.; Darvesh, S. Cholinesterases: Roles in the brain during health and disease. *Curr. Alzheimer Res.* **2005**, *2*, 307–318. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Olufunmilayo, E.O.; Gerke-Duncan, M.B.; Holsinger, R.M.D. Oxidative Stress and Antioxidants in Neurodegenerative Disorders. *Antioxidants* **2023**, *12*, 517. [[CrossRef](#)]
53. Abbasi, M.A.; Ilyas, M.; Rehman-ur-Aziz; Sonia, A.; Shahwar, D.; Raza, M.A.; Khan, K.M.; Ashraf, M.; Afzal, I.; Ambreen, N. Curcumin and its derivatives: Moderate inhibitors of acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and trypsin. *Sci. Iran.* **2012**, *19*, 1580–1583. [[CrossRef](#)]
54. Ahmed, T.; Gilani, A.H. Inhibitory effect of curcuminoids on acetylcholinesterase activity and attenuation of scopolamine-induced amnesia may explain medicinal use of turmeric in Alzheimer's disease. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2009**, *91*, 554–559. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Akinyemi, A.J.; Okonkwo, P.K.; Faboya, O.A.; Onikanni, S.A.; Fadaka, A.; Olayide, I.; Akinyemi, E.O.; Obboh, G. Curcumin improves episodic memory in cadmium induced memory impairment through inhibition of acetylcholinesterase and adenosine deaminase activities in a rat model. *Metab. Brain Dis.* **2017**, *32*, 87–95. [[CrossRef](#)]

56. Liu, Y.H.; Lee, C.J.; Chen, L.C.; Lee, T.L.; Hsieh, Y.Y.; Han, C.H.; Yang, C.H.; Huang, W.J.; Hou, W.C. Acetylcholinesterase inhibitory activity and neuroprotection in vitro, molecular docking, and improved learning and memory functions of demethylcurcumin in scopolamine-induced amnesia ICR mice. *Food Funct.* **2020**, *11*, 2328–2338. [[CrossRef](#)]
57. Zamanian, J.L.; Xu, L.; Foo, L.C.; Nouri, N.; Zhou, L.; Giffard, R.G.; Barres, B.A. Genomic analysis of reactive astrogliosis. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **2012**, *32*, 6391–6410. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Chen, Y.; Liang, Z.; Tian, Z.; Blanchard, J.; Dai, C.L.; Chalbot, S.; Iqbal, K.; Liu, F.; Gong, C.X. Intracerebroventricular streptozotocin exacerbates Alzheimer-like changes of 3xTg-AD mice. *Mol. Neurobiol.* **2014**, *49*, 547–562. [[CrossRef](#)]
59. Knezovic, A.; Loncar, A.; Homolak, J.; Smailovic, U.; Osmanovic Barilar, J.; Ganoci, L.; Bozina, N.; Riederer, P.; Salkovic-Petrisic, M. Rat brain glucose transporter-2, insulin receptor and glial expression are acute targets of intracerebroventricular streptozotocin: Risk factors for sporadic Alzheimer's disease? *J. Neural Transm.* **2017**, *124*, 695–708. [[CrossRef](#)]
60. Hoppe, J.B.; Coradini, K.; Frozza, R.L.; Oliveira, C.M.; Meneghetti, A.B.; Bernardi, A.; Pires, E.S.; Beck, R.C.; Salbego, C.G. Free and nanoencapsulated curcumin suppress  $\beta$ -amyloid-induced cognitive impairments in rats: Involvement of BDNF and Akt/GSK-3 $\beta$  signaling pathway. *Neurobiol. Learn. Mem.* **2013**, *106*, 134–144. [[CrossRef](#)]

**Disclaimer/Publisher's Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.



## 6 CONCLUSÃO

Neste estudo, observamos que a NC-CURC apresentou um potencial em melhorar a memória de reconhecimento e aversiva, assim como melhora de parâmetros neuroquímicos, no córtex e hipocampo dos ratos Wistar machos adultos, os quais foram submetidos a mimetização da DA através do modelo de alterações induzidas pela STZ i.c.v. Esse efeito terapêutico parece estar relacionado às propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias da CURC, que são potencializadas pela nanoencapsulação. Os benefícios encontrados nos comportamentos de memória, diminuição do EO, da normalização da atividade da AChE e o progresso dos marcadores de neuroinflamação indicam o potencial restaurador da NC-CURC nas regiões cerebrais afetadas pelo STZ i.c.v.

Este estudo representa um avanço significativo no entendimento dos efeitos da NC-CURC na DA, com um desenho experimental focado especificamente nos efeitos terapêuticos e neurorestauradores dessas formulações nanotecnológicas. Neste sentido, as NC-CURC representam uma abordagem terapêutica inovadora, com potencial significativo para melhorar o tratamento de doenças como o Alzheimer, oferecendo maior eficácia e segurança para os pacientes.

## **8. PERSPECTIVAS**

- Avaliar mecanismos envolvidos sob efeito das nanocápsulas neste modelo na via BDNF-TrkB na modulação da memória;
- Avaliar os efeitos das nanocápsula de Curcumina sobre o modelo induzido de STZ via icv em ratos fêmeas;
- Determinar os efeitos das nanocápsulas de Curcumina sobre outras alterações comportamentais, como comportamento tipo depressivo.

## REFERÊNCIAS

- ABDELHAK, a. *et al.* Blood gfap as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders. **Nature reviews neurology**, [s. l.], v. 18, n. 3, p. 158–172, 2022. disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00616-3>.
- ABDUL-RAHMAN, T. *et al.* Antioxidant, anti-inflammatory and epigenetic potential of curcumin in Alzheimer's disease. **BioFactors**, [s. l.], v. 50, n. 4, p. 693–708, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/biof.2039>
- ABRAHAMS, S. *et al.* Antioxidant effects of curcumin in models of neurodegeneration, aging, oxidative and nitrosative stress: A review. **Neuroscience**, [s. l.], v. 406, p. 1–21, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.02.020>
- ABRAMS, P. *et al.* Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. **British Journal of Pharmacology**, [s. l.], v. 148, n. 5, p. 565–578, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706780>.
- ADAMU, a. *et al.* The role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: current understanding and future therapeutic targets. **Frontiers In Aging Neuroscience**, [s. l.], v. 16, 2024. disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1347987>
- ADEDAYO, L. *et al.* Hippocampus: Its Role in Relational Memory. In: **Intechopen Ebooks**. [S. l.: s. n.], 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.5772/intechopen.111478>.
- ADEPU, S. *et al.* Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions. **Molecules**, [s. l.], v. 26, n. 19, p. 5905, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26195905>
- AFFUSO, F. *et al.* Insulin Resistance, a Risk Factor for Alzheimer's Disease: Pathological Mechanisms and a New Proposal for a Preventive Therapeutic Approach. **Biomedicines**, [s. l.], v. 12, n. 8, p. 1888, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12081888>
- AFRIDI, R. *et al.* Implications of glial metabolic dysregulation in the pathophysiology of neurodegenerative diseases. **Neurobiology of Disease**, [s. l.], v. 174, p. 105874, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105874>.
- AGRAWAL, R. *et al.* Insulin receptor signaling in rat hippocampus: A study in STZ (ICV) induced memory deficit model. **European Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 21, n. 3, p. 261–273, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.11.009>.
- AGUIAR, C. L. Modulação colinérgica da plasticidade sináptica cortical: efeitos da ativação de receptores muscarínicos sobre a indução e manutenção da depressão de longa-duração (LTD) na via hipocampo - córtex pré-frontal medial de ratos >i<in vivo>/i< 2010. [s. l.], 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/d.17.2010.tde-06052024-160628>.
- AILIOAIE, L. M. *et al.* Photobiomodulation in Alzheimer's Disease—A Complementary Method to State-of-the-Art Pharmaceutical Formulations and Nanomedicine?. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 916, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030916>



AKHTAR, A. *et al.* Preclinical Models for Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future Approaches. **ACS Omega**, [s. l.], v. 7, n. 51, p. 47504–47517, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c05609>.

ALHARBI, K. S. *et al.* Rosinidin Protects Streptozotocin-Induced Memory Impairment-Activated Neurotoxicity by Suppressing Oxidative Stress and Inflammatory Mediators in Rats. **Medicina**, [s. l.], v. 58, n. 8, p. 993, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/medicina58080993>

ALKHALIFA, A. E. *et al.* Blood–Brain Barrier Breakdown in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Targeted Strategies. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 24, n. 22, p. 16288, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms242216288>

ALSULAIM, A. K. *et al.* Therapeutic Potential of Curcumin, a Bioactive Compound of Turmeric, in Prevention of Streptozotocin-Induced Diabetes through the Modulation of Oxidative Stress and Inflammation. **Molecules**, [s. l.], v. 29, n. 1, p. 128, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules29010128>

AL-THANI, A. N. *et al.* Nanoparticles in cancer theragnostic and drug delivery: A comprehensive review. **Life Sciences**, [s. l.], v. 352, p. 122899, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122899>

AMARAL, G. F. *et al.* Astrocytic expression of GFAP and serum levels of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in rats treated with different pain relievers. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 52, n. 4, p. 623–633, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1984-82502016000400006>

ANDERSON, M. C. *et al.* Prefrontal-hippocampal interactions supporting the extinction of emotional memories: the retrieval stopping model. **Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 47, n. 1, p. 180–195, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01131-1>

ANSARI, M. A. *et al.* Insights into early pathogenesis of sporadic Alzheimer's disease: role of oxidative stress and loss of synaptic proteins. **Frontiers in Neuroscience**, [s. l.], v. 17, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1273626>.

ARAN, K. R. *et al.* S. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease—A step towards mitochondria based therapeutic strategies. **Aging and Health Research**, [s. l.], v. 3, n. 4, p. 100169, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.ahr.2023.100169>

ARAÚJO, S. R. M. *et al.* Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise epidemiológica entre 2013 e 2022. **Research Society and Development**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. e29412240345, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i2.40345>

ARBER, C. *et al.* Familial Alzheimer's Disease Mutations in PSEN1 Lead to Premature Human Stem Cell Neurogenesis. **Cell Reports**, [s. l.], v. 34, n. 2, p. 108615, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108615>.

ARCHANA, J. *et al.* Neuroprotective role of *Tinospora cordifolia* extract in streptozotocin induced neuropathic pain. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 58, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s2175-97902020000118501>

- ASSI, A. A. *et al.* Protective effects of curcumin and Ginkgo biloba extract combination on a new model of Alzheimer's disease. **Inflammopharmacology**, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 1449–1464, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01164-6>
- ASTUR, R.S. *et al.* Humans with hippocampus damage display severe spatial memory impairments in a virtual Morris water task. **Behavioural Brain Research**, [s. l.], v. 132, n. 1, p. 77–84, 2002. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(01\)00399-0](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(01)00399-0).
- AWASTHI, H. *et al.* Protective effect of curcumin against intracerebral streptozotocin induced impairment in memory and cerebral blood flow. **Life Sciences**, [s. l.], v. 86, n. 3–4, p. 87–94, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2009.11.007>.
- AZARGOONJAHROMI, A. The duality of amyloid- $\beta$ : its role in normal and Alzheimer's disease states. **Molecular Brain**, [s. l.], v. 17, n. 1, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13041-024-01118-1>.
- AZZOLINI, F. *et al.* Neuroinflammation Is Associated with GFAP and sTREM2 Levels in Multiple Sclerosis. **Biomolecules**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. 222, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom12020222>.
- BABCOCK, K. R. *et al.* Adult Hippocampal Neurogenesis in Aging and Alzheimer's Disease. **Stem Cell Reports**, [s. l.], v. 16, n. 4, p. 681–693, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2021.01.019>.
- BACHILLER, S. *et al.* Microglia in Neurological Diseases: A Road Map to Brain-Disease Dependent-Inflammatory Response. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, [s. l.], v. 12, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00488>
- BAILO, P. S. *et al.* The role of oxidative stress in neurodegenerative diseases and potential antioxidant therapies. **Advances in Laboratory Medicine / Avances En Medicina De Laboratorio**, [s. l.], v. 3, n. 4, p. 342–350, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1515/almed-2022-0111>.
- BALAKRISHNAN, R. *et al.* Development of dietary small molecules as multi-targeting treatment strategies for Alzheimer's disease. **Redox Biology**, [s. l.], v. 71, p. 103105, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103105>
- BALLESTER, P. *et al.* Antioxidant Activity in Extracts from Zingiberaceae Family: Cardamom, Turmeric, and Ginger. **Molecules**, [s. l.], v. 28, n. 10, p. 4024, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules28104024>.
- BARBARA, R. *et al.* Novel Curcumin loaded nanoparticles engineered for Blood-Brain Barrier crossing and able to disrupt Abeta aggregates. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 526, n. 1–2, p. 413–424, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.015>
- BARRIENTOS, R. M. *et al.* Neuroinflammation in the normal aging hippocampus. **Neuroscience**, [s. l.], v. 309, p. 84–99, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.03.007>.
- BARTOLOME, F. *et al.* Oxidative Stress in Tauopathies: From Cause to Therapy. **Antioxidants**, [s. l.], v. 11, n. 8, p. 1421, 2022c. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox11081421>.

- BARYAKOVA, T. H. *et al.* Overcoming barriers to patient adherence: the case for developing innovative drug delivery systems. **Nature Reviews Drug Discovery**, [s. l.], v. 22, n. 5, p. 387–409, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41573-023-00670-0>
- BASHEER, N. *et al.* Does modulation of tau hyperphosphorylation represent a reasonable therapeutic strategy for Alzheimer's disease? From preclinical studies to the clinical trials. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 28, n. 6, p. 2197–2214, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02113-z>.
- BASSANI, T. B. *et al.* Effects of curcumin on short-term spatial and recognition memory, adult neurogenesis and neuroinflammation in a streptozotocin-induced rat model of dementia of Alzheimer's type. **Behavioural Brain Research**, [s. l.], v. 335, p. 41–54, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.08.014>
- BECKER, J. T. *et al.* El déficit de la memoria semántica en la enfermedad de Alzheimer. **Revista De Neurología**, [s. l.], v. 35, n. 08, p. 777, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.33588/rn.3508.2001261>
- BEKRIS, L. M. *et al.* Review Article: Genetics of Alzheimer Disease. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 213–227, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0891988710383571>
- BELAYA, I. *et al.* Astrocyte remodeling in the beneficial effects of long-term voluntary exercise in Alzheimer's disease. **Journal of Neuroinflammation**, [s. l.], v. 17, n. 1, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01935-w>.
- BENAMEUR, T. *et al.* New Promising Therapeutic Avenues of Curcumin in Brain Diseases. **Molecules**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 236, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules27010236>.
- BERRON, D. *et al.* Medial temporal lobe connectivity and its associations with cognition in early Alzheimer's disease. **Brain**, [s. l.], v. 143, n. 4, p. 1233–1248, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/brain/awaa068>.
- BERTONCINI-SILVA, C. *et al.* Enhancing the Bioavailability and Bioactivity of Curcumin for Disease Prevention and Treatment. **Antioxidants**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 331, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox13030331>
- BHATTACHARYA, T. *et al.* Applications of Phyto-Nanotechnology for the Treatment of Neurodegenerative Disorders. **Materials**, [s. l.], v. 15, n. 3, p. 804, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ma15030804>.
- BIR, A. *et al.* Exosomal Dynamics and Brain Redox Imbalance: Implications in Alzheimer's Disease Pathology and Diagnosis. **Antioxidants**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 316, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox13030316>.
- BLOOMBERG, M. *et al.* Sex differences and the role of education in cognitive ageing: analysis of two UK-based prospective cohort studies. **The Lancet Public Health**, [s. l.], v. 6, n. 2, p. e106–e115, 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(20\)30258-9](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(20)30258-9)

BOMASANG-LAYNO, E.; BRONSTHER, R. Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease: **Delaware Journal of Public Health**, [s. l.], v. 7, n. 4, p. 74–85, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.32481/djph.2021.09.009>

BONDAN, E. F. *et al.* Memory impairments and increased GFAP expression in hippocampal astrocytes following hypercaloric diet in rats. **Arquivos De Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 77, n. 9, p. 601–608, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282x20190091>.

BRANDÃO, L. Discurso e cognição em duas variantes da demência frontotemporal e na doença de Alzheimer. **Revista Neuropsicologia Latinoamericana**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 11–24, 2010. Disponível em: [http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2075-94792010000100003](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2075-94792010000100003)

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. 181 p.: il. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_2022.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2022.pdf)

BRAVEMAN, P. *et al.* The Social Determinants of Health: It's Time to Consider the Causes of the Causes. **Public Health Reports**, [s. l.], v. 129, n. 1\_suppl2, p. 19–31, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/00333549141291s206>

BRAVO-RIVERA, C. *et al.* From Isolated Emotional Memories to Their Competition During Conflict. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, [s. l.], v. 14, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00036>.

BREIJYEH, Z. *et al.* Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. **Molecules**, [s. l.], v. 25, n. 24, p. 5789, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>

BRIGGS, R. *et al.* Drug treatments in Alzheimer's disease. **Clinical Medicine**, [s. l.], v. 16, n. 3, p. 247–253, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-3-247>

BRILKOVA, M. *et al.* Error-prone protein synthesis recapitulates early symptoms of Alzheimer disease in aging mice. **Cell Reports**, [s. l.], v. 40, n. 13, p. 111433, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111433>

BROOKMEYER, R. *et al.* Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. **Alzheimer S & Dementia**, [s. l.], v. 3, n. 3, p. 186–191, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2007.04.381>

BROWN, T. I. *et al.* Editorial: Spatial Navigation: Memory Mechanisms and Executive Function Interactions. **Frontiers in Human Neuroscience**, [s. l.], v. 13, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00202>.

BRUMATTI, L. V. *et al.* Curcumin and Inflammatory Bowel Disease: Potential and Limits of Innovative Treatments. **Molecules**, [s. l.], v. 19, n. 12, p. 21127–21153, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules191221127>.

BUTTERFIELD, D. A. *et al.* Oxidative Stress, Amyloid- $\beta$  Peptide, and Altered Key Molecular Pathways in the Pathogenesis and Progression of Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer S Disease**, [s. l.], v. 62, n. 3, p. 1345–1367, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/jad-170543>.

CAI, Y. *et al.* Microglia in the Neuroinflammatory Pathogenesis of Alzheimer's Disease and Related Therapeutic Targets. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 13, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.856376>

CÂMARA, A.B. Receptores neurais e a doença de Alzheimer: uma revisão sistemática da literatura sobre as famílias de receptores mais associadas a doença, suas funções e áreas de expressão. **Jornal Brasileiro De Psiquiatria**, [s. l.], v. 68, n. 3, p. 161–176, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0047-2085000000242>.

CAMINA, E. *et al.* The Neuroanatomical, Neurophysiological and Psychological Basis of Memory: Current Models and Their Origins. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 8, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00438>.

CAPPA, S. F. The Quest for an Alzheimer Therapy. **Frontiers in Neurology**, [s. l.], v. 9, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00108>

CAVALCANTE, C.D.M.B.. Inalação De Crack Aumenta A Susceptibilidade a Crises Epilépticas Via Redução Da Atividade Da Acetilcolinesterase. 2018. [S. L.], 2018. Disponível Em: <https://Www.Repositorio.Ufal.Br/Bitstream/Riufal/5524/1/Inala%C3%A7%C3%A3o%20de%20crack%20aumenta%20a%20susceptibilidade%20a%20crises%20epil%C3%A9pticas%20via%20%20redu%C3%A7%C3%A3o%20da%20atividade%20da%20acetilcolinesterase.Pdf>

CENINI, G. *et al.* Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: From a Mitochondrial Point of View. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [s. l.], v. 2019, p. 1–18, 2019a. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2019/2105607>.

CERBAI, F. *et al.* The Neuron-Astrocyte-Microglia Triad in Normal Brain Ageing and in a Model of Neuroinflammation in the Rat Hippocampus. **PLoS ONE**, [s. l.], v. 7, n. 9, p. e45250, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045250>.

CHAINOGLU, E. *et al.* Curcumin in Health and Diseases: Alzheimer's Disease and Curcumin Analogues, Derivatives, and Hybrids. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 21, n. 6, p. 1975, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21061975>

CHEIGNON, C. *et al.* Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. **Redox Biology**, [s. l.], v. 14, p. 450–464, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.10.014>.

CHEN, T. *et al.* Cellular and molecular mechanisms of the blood–brain barrier dysfunction in neurodegenerative diseases. **Fluids and Barriers of the CNS**, [s. l.], v. 21, n. 1, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12987-024-00557-1>.

CHEN, Y. *et al.* Intracerebroventricular Streptozotocin Exacerbates Alzheimer-Like Changes of 3xTg-AD Mice. **Molecular Neurobiology**, [s. l.], v. 49, n. 1, p. 547–562, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8539-y>

CHEN, Y. *et al.* Nano Encapsulated Curcumin: And Its Potential for Biomedical Applications. **International Journal of Nanomedicine**, [s. l.], v. Volume 15, p. 3099–3120, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/ijn.s210320>

CHEN, Y. *et al.* Tau and neuroinflammation in Alzheimer’s disease: interplay mechanisms and clinical translation. **Journal of Neuroinflammation**, [s. l.], v. 20, n. 1, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02853-3>.

CHENG, G. *et al.* Anti-Parkinsonian Therapy: Strategies for Crossing the Blood–Brain Barrier and Nano-Biological Effects of Nanomaterials. **Nano-Micro Letters**, [s. l.], v. 14, n. 1, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40820-022-00847-z>.

CHESNOKOVA, V. *et al.* Chronic peripheral inflammation, hippocampal neurogenesis, and behavior. **Brain Behavior and Immunity**, [s. l.], v. 58, p. 1–8, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.01.017>

CHIN, D. *et al.* Neuroprotective Properties of Curcumin in Alzheimer’s Disease – Merits and Limitations. **Current Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 20, n. 32, p. 3955–3985, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/09298673113209990210>.

CIANCIULLI, A. *et al.* Inflammaging and Brain: Curcumin and Its Beneficial Potential as Regulator of Microglia Activation. **Molecules**, [s. l.], v. 27, n. 2, p. 341, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules27020341>.

CLEWETT, D. *et al.* Survival of the salient: Aversive learning rescues otherwise forgettable memories via neural reactivation and post-encoding hippocampal connectivity. **Neurobiology of Learning and Memory**, [s. l.], v. 187, p. 107572, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107572>.

COCHITO, Rafaela Oliveira *et al.* Integrative review on the role of BDNF and cannabidiol in neuroplasticity. **Brazilian Journal of Development**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. e67068, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv10n2-013>.

COLE, G. M. *et al.* Neuroprotective effects of curcumin. **Springer eBooks**, [s. l.], p. 197–212, 2007. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/978-0-387-46401-5\\_8](https://doi.org/10.1007/978-0-387-46401-5_8)

COSTA, R. L. S. Neurociência e aprendizagem. **Revista Brasileira De Educação**, [s. l.], v. 28, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1413-24782023280010>

COWAN, N. Chapter 20: What are the differences between long-term, short-term, and working memory?. **Progress in Brain Research**, [s. l.], p. 323–338, 2008. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(07\)00020-9](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(07)00020-9).

CRAWFORD, L. *et al.* Alzheimer’s Disease: Memory Interference and the Role of Exercise. *In: Codon publications ebooks*. [S. l.: s. n.], 2019. p. 193–204. Disponível em: <https://doi.org/10.15586/alzheimersdisease.2019.ch12>

CUMMINGS, J. *et al.* Alzheimer's disease drug development pipeline: 2018. **Alzheimer S & Dementia Translational Research & Clinical Interventions**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 195–214, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.03.009>

CZERNIAWSKI, J. *et al.* Systemic lipopolysaccharide administration impairs retrieval of context–object discrimination, but not spatial, memory: Evidence for selective disruption of specific hippocampus-dependent memory functions during acute neuroinflammation. **Brain Behavior and Immunity**, [s. l.], v. 44, p. 159–166, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.09.014>.

DA COSTA RODRIGUES, K. *et al.* New curcumin-loaded nanocapsules as a therapeutic alternative in an amnesia model. **Metabolic Brain Disease**, [s. l.], 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11011-023-01329-w>.

DA COSTA, P. *et al.* Curcumin attenuates memory deficits and the impairment of cholinergic and purinergic signaling in rats chronically exposed to cadmium. **Environmental Toxicology**, [s. l.], v. 32, n. 1, p. 70–83, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/tox.22213>

DA FONSECA, V. **Importância das emoções na aprendizagem: uma abordagem neuropsicopedagógica**. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: [https://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-84862016000300014](https://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84862016000300014)

DARABAN, B. S. *et al.* Latest Perspectives on Alzheimer's Disease Treatment: The Role of Blood-Brain Barrier and Antioxidant-Based Drug Delivery Systems. **Molecules**, [s. l.], v. 29, n. 17, p. 4056, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules29174056>

DAUTRICOURT, S. *et al.* Longitudinal Changes in Hippocampal Network Connectivity in Alzheimer's Disease. **Annals of Neurology**, [s. l.], v. 90, n. 3, p. 391–406, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ana.26168>.

DE ALBUQUERQUE, F. K. O. *et al.* Qualidade de vida em cuidadores de idosos: uma revisão integrativa. **Revista Enfermagem Atual in Derme**, [s. l.], v. 87, n. 25, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.31011/reaid-2019-v.87-n.25-art.189>

DE ALMEIDA, P. H. F. *et al.* A ação anti-inflamatória da Curcuma longa L. como medicamento fitoterápico: uma revisão bibliográfica. **Research Society and Development**, [s. l.], v. 11, n. 14, p. e600111436644, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i14.36644>

DE FALCO, A. *et al.* Alzheimer's disease: etiological hypotheses and treatment perspectives. **Química Nova**, [s. l.], 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>

DE GOMES, M. G. *et al.* Technological aspects and biological application of nanocapsules loaded with curcumin. *In: studies in natural products chemistry*. [S. l.: s. n.], 2023. p. 119–134. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/b978-0-443-18961-6.00008-1>

DE LA MONTE, S. M. Brain Insulin Resistance and Deficiency as Therapeutic Targets in Alzheimers Disease. **Current Alzheimer Research**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 35–66, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/156720512799015037>.

DE OLIVEIRA ANDRADE, L. J. *et al.* Brain insulin resistance and Alzheimer's disease: a systematic review. **Dementia & Neuropsychologia**, [s. l.], v. 18, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-5764-dn-2023-0032>

DEL PRADO-AUDELO, M. *et al.* Formulations of Curcumin Nanoparticles for Brain Diseases. **Biomolecules**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 56, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom9020056>

DETURE, M. A. *et al.* The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. **Molecular Neurodegeneration**, [s. l.], v. 14, n. 1, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0333-5>

DICKERSON, B. C. *et al.* The Episodic Memory System: Neurocircuitry and Disorders. **Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 35, n. 1, p. 86–104, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/npp.2009.126>.

DOVROLIS, N. *et al.* Unlocking the Memory Component of Alzheimer's Disease: Biological Processes and Pathways across Brain Regions. **Biomolecules**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. 263, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom12020263>.

DUAN, J. *et al.* Curcumin protects islet beta cells from streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus injury via its antioxidative effects. **Endokrynologia Polska**, [s. l.], v. 73, n. 6, p. 942–946, 2022b. Disponível em: <https://doi.org/10.5603/ep.a2022.0070>

DYTRYCH, P. *et al.* Therapeutic potential and limitations of curcumin as antimetastatic agent. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 163, p. 114758, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114758>.

EICHENBAUM, H. The role of the hippocampus in navigation is memory. **Journal of Neurophysiology**, [s. l.], v. 117, n. 4, p. 1785–1796, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/jn.00005.2017>.

EL-MARAGHY, S. A. *et al.* The citrus flavonoid “Nobiletin” impedes STZ-induced Alzheimer's disease in a mouse model through regulating autophagy mastered by SIRT1/FoxO3a mechanism. **Inflammopharmacology**, [s. l.], v. 31, n. 5, p. 2701–2717, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01292-z>.

EL-SAADONY, M. T. *et al.* Impacts of turmeric and its principal bioactive curcumin on human health: Pharmaceutical, medicinal, and food applications: A comprehensive review. **Frontiers in Nutrition**, [s. l.], v. 9, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1040259>

ELSAYED, H. R. H. *et al.* Suppression of neuronal apoptosis and glial activation with modulation of Nrf2/HO-1 and NF-kB signaling by curcumin in streptozotocin-induced diabetic spinal cord central neuropathy. **Frontiers in Neuroanatomy**, [s. l.], v. 17, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnana.2023.1094301>

ERATNE, D. *et al.* Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. **Australasian Psychiatry**, [s. l.], v. 26, n. 4, p. 347–357, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1039856218762308>



EZIKE, T. C. *et al.* Advances in drug delivery systems, challenges and future directions. **Heliyon**, [s. l.], v. 9, n. 6, p. e17488, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17488>

FAN, M. *et al.* Bilateral intracerebroventricular injection of streptozotocin induces AD-like behavioral impairments and neuropathological features in mice: Involved with the fundamental role of neuroinflammation. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 153, p. 113375, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113375>.

FANLO-UCAR, H. *et al.* The Dual Role of Amyloid Beta-Peptide in Oxidative Stress and Inflammation: Unveiling Their Connections in Alzheimer's Disease Etiopathology. **Antioxidants**, [s. l.], v. 13, n. 10, p. 1208, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox13101208>

FARAHZADI, R. *et al.* Oxidative stress regulation and related metabolic pathways in epithelial–mesenchymal transition of breast cancer stem cells. **Stem Cell Research & Therapy**, [s. l.], v. 14, n. 1, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03571-6>.

FARAJI, P. *et al.* Multiple Roles of Apolipoprotein E4 in Oxidative Lipid Metabolism and Ferroptosis During the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. **Journal of Molecular Neuroscience**, [s. l.], v. 74, n. 3, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12031-024-02224-4>.

FERNÁNDEZ-CALLE, R. *et al.* APOE in the bullseye of neurodegenerative diseases: impact of the APOE genotype in Alzheimer's disease pathology and brain diseases. **Molecular Neurodegeneration**, [s. l.], v. 17, n. 1, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13024-022-00566-4>.

FIDELIS, E. M. *et al.* Curcumin-Loaded Nanocapsules Reverses the Depressant-Like Behavior and Oxidative Stress Induced by  $\beta$ -Amyloid in Mice. **Neuroscience**, [s. l.], v. 423, p. 122–130, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.09.032>

FINE, J. M. *et al.* The whole prefrontal cortex is premotor cortex. **Philosophical Transactions of the Royal Society B Biological Sciences**, [s. l.], v. 377, n. 1844, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1098/rstb.2020.0524>

FITZ, N. F. *et al.* Phospholipids of APOE lipoproteins activate microglia in an isoform-specific manner in preclinical models of Alzheimer's disease. **Nature Communications**, [s. l.], v. 12, n. 1, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23762-0>.

FONSECA, M. *et al.* Polymersomes as the Next Attractive Generation of Drug Delivery Systems: Definition, Synthesis and Applications. **Materials**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 319, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ma17020319>

FORET, M. K. *et al.* Early oxidative stress and DNA damage in A $\beta$ -burdened hippocampal neurons in an Alzheimer's-like transgenic rat model. **Communications Biology**, [s. l.], v. 7, n. 1, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06552-4>.

FORMAN, H. J. *et al.* Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. **Nature Reviews Drug Discovery**, [s. l.], v. 20, n. 9, p. 689–709, 2021. Disponível em:

<https://doi.org/10.1038/s41573-021-00233-1>.

FRAGO, L. *et al.* Involvement of Astrocytes in

Mediating the Central Effects of Ghrelin. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 18, n. 3, p. 536, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms18030536>.

FRIEDMAN, N. P. *et al.* The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function.

**Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 47, n. 1, p. 72–89, 2021. Disponível em:

<https://doi.org/10.1038/s41386-021-01132-0>

FROTA, N. A. F. *et al.* Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. **Dementia &**

**Neuropsychologia**, v. 5, n. 1 p. 05-10, 2011. Disponível em:

[http://www.demneuropsy.com.br/detalhe\\_artigo.asp?id=281](http://www.demneuropsy.com.br/detalhe_artigo.asp?id=281).

FURCILA, D. *et al.* Subregional Density of Neurons, Neurofibrillary Tangles and Amyloid Plaques in

the Hippocampus of Patients With Alzheimer's Disease. **Frontiers in Neuroanatomy**, [s. l.], v. 13,

2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnana.2019.00099>.

GALVIN, V. C. *et al.* Muscarinic M1 Receptors Modulate Working Memory Performance and Activity

via KCNQ Potassium Channels in the Primate Prefrontal Cortex. **Neuron**, [s. l.], v. 106, n. 4, p.

649-661.e4, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.02.030>.

GAMAGE, R. *et al.* Cholinergic Modulation of Glial Function During Aging and Chronic

Neuroinflammation. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, [s. l.], v. 14, 2020. Disponível em:

<https://doi.org/10.3389/fncel.2020.577912>.

GAO, C. *et al.* Microglia in neurodegenerative diseases: mechanism and potential therapeutic targets.

**Signal Transduction and Targeted Therapy**, [s. l.], v. 8, n. 1, 2023. Disponível em:

<https://doi.org/10.1038/s41392-023-01588-0>

GARLAND, E. F.; *et al.* Microglia and Astrocyte Function and Communication: What Do We Know

in Humans?. **Frontiers in Neuroscience**, [s. l.], v. 16, 2022. Disponível em:

<https://doi.org/10.3389/fnins.2022.824888>.

GARODIA, P. *et al.* Curcumin, inflammation, and neurological disorders: How are they linked?

**Integrative Medicine Research**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 100968, 2023c. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.imr.2023.100968>

GASPAR, A. *et al.* Performance of the intracerebroventricularly injected streptozotocin Alzheimer's

disease model in a translationally relevant, aged and experienced rat population. **Scientific Reports**, [s.

l.], v. 12, n. 1, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24292-5>

GASSOWSKA-DOBROWOLSKA, M. *et al.* Microglia and Astroglia—The Potential Role in

Neuroinflammation Induced by Pre- and Neonatal Exposure to Lead (Pb). **International Journal of**

**Molecular Sciences**, [s. l.], v. 24, n. 12, p. 9903, 2023. Disponível em:

<https://doi.org/10.3390/ijms24129903>.

GAZOVA, I. *et al.* Spatial navigation—a unique window into physiological and pathological aging.

**Frontiers in Aging Neuroscience**, [s. l.], v. 4, 2012. Disponível em:

<https://doi.org/10.3389/fnagi.2012.00016>.

- GEIGENMÜLLER, J. N. *et al.* The relationship between adult hippocampal neurogenesis and cognitive impairment in Alzheimer's disease. **Alzheimer S & Dementia**, [s. l.], 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/alz.14179>.
- GENCHI, G. *et al.* Neuroprotective Effects of Curcumin in Neurodegenerative Diseases. **Foods**, [s. l.], v. 13, n. 11, p. 1774, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/foods13111774>
- GODSE, S. *et al.* Nanocarrier-mediated curcumin delivery: An adjuvant strategy for CNS disease treatment. **Experimental Biology and Medicine**, [s. l.], 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/15353702231211863>.
- GOEL, P. *et al.* Neuronal cell death mechanisms in Alzheimer's disease: An insight. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, [s. l.], v. 15, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.937133>.
- GRIEB, P. Intracerebroventricular Streptozotocin Injections as a Model of Alzheimer's Disease: in Search of a Relevant Mechanism. **Molecular Neurobiology**, [s. l.], v. 53, n. 3, p. 1741–1752, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9132-3>.
- GU, Z. *et al.* Cholinergic-sensitive theta oscillations in memory encoding in mice. **Journal of Neuroscience**, [s. l.], p. e1313232024, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1313-23.2024>.
- GUDKOV, S. V. *et al.* An emerging role of astrocytes in aging/neuroinflammation and gut-brain axis with consequences on sleep and sleep disorders. **Ageing Research Reviews**, [s. l.], v. 83, p. 101775, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101775>.
- GUO, Q. *et al.* NF- $\kappa$ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, [s. l.], v. 9, n. 1, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01757-9>.
- GYENGESI, E. *et al.* Investigation Into the Effects of Tenilsetam on Markers of Neuroinflammation in GFAP-IL6 Mice. **Pharmaceutical Research**, [s. l.], v. 35, n. 1, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2326-9>.
- HAMPEL, H. *et al.* The Amyloid- $\beta$  Pathway in Alzheimer's Disease. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 26, n. 10, p. 5481–5503, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01249-0>.
- HEGER, M. *et al.* The Molecular Basis for the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Curcumin and Its Metabolites in Relation to Cancer. **Pharmacological Reviews**, [s. l.], v. 66, n. 1, p. 222–307, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1124/pr.110.004044>
- HERNÁNDEZ-PARRA, H. *et al.* Repositioning of drugs for Parkinson's disease and pharmaceutical nanotechnology tools for their optimization. **Journal of Nanobiotechnology**, [s. l.], v. 20, n. 1, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01612-5>.
- HIRNI, D. I. *et al.* Distinct neuroanatomical bases of episodic and semantic memory performance in Alzheimer's disease. **Neuropsychologia**, [s. l.], v. 51, n. 5, p. 930–937, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.01.013>.

HODSON, R. Alzheimer's disease. **Nature**, [s. l.], v. 559, n. 7715, p. S1, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/d41586-018-05717-6>

HOKKANEN, S. R. K. *et al.* Hippocampal sclerosis, hippocampal neuron loss patterns and TDP-43 in the aged population. **Brain Pathology**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 548–559, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bpa.12556>.

HOL, E. M.; *et al.* Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and the astrocyte intermediate filament system in diseases of the central nervous system. **Current Opinion in Cell Biology**, [s. l.], v. 32, p. 121–130, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2015.02.004>.

HONG, Y. *et al.* Reactive Oxygen Species Signaling and Oxidative Stress: Transcriptional Regulation and Evolution. **Antioxidants**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 312, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox13030312>.

HOULDSWORTH, A. Role of oxidative stress in neurodegenerative disorders: a review of reactive oxygen species and prevention by antioxidants. **Brain Communications**, [s. l.], v. 6, n. 1, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad356>.

HRYBOUSKI, S. *et al.* Aging and Alzheimer's disease have dissociable effects on local and regional medial temporal lobe connectivity. **Brain Communications**, [s. l.], v. 5, n. 5, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad245>.

HSU, C.-Y. *et al.* An overview of nanoparticles in drug delivery: Properties and applications. **South African Journal of Chemical Engineering**, [s. l.], v. 46, p. 233–270, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sajce.2023.08.009>

HU, P. *et al.* Curcumin derived from medicinal homologous foods: its main signals in immunoregulation of oxidative stress, inflammation, and apoptosis. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 14, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1233652>

HUANG, L. *et al.* Novel nano-drug delivery system for natural products and their application. **Pharmacological Research**, [s. l.], p. 107100, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107100>

HUANG, Y. *et al.* Nanotechnology's frontier in combatting infectious and inflammatory diseases: prevention and treatment. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, [s. l.], v. 9, n. 1, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01745-z>

HUANG, Z. *et al.* Identification of core genes in prefrontal cortex and hippocampus of Alzheimer's disease based on mRNA-miRNA network. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, [s. l.], v. 26, n. 23, p. 5779–5793, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jcmm.17593>

ILIEV, A. *et al.* Estradiol inhibits astrocytic GFAP expression in an animal model of neuroinflammation. **Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 29, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1358/mf.2001.23.1.619177>.

ISHRAT, T. *et al.* Amelioration of cognitive deficits and neurodegeneration by curcumin in rat model of sporadic dementia of Alzheimer's type (SDAT). **European Neuropsychopharmacology**, [s. l.], v. 19, n. 9, p. 636–647, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2009.02.002>

ISLAM, M. R. *et al.* Targeted therapies of curcumin focus on its therapeutic benefits in cancers and human health: Molecular signaling pathway-based approaches and future perspectives. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 170, p. 116034, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.116034>

JACOB, S. *et al.* Advances in Nanocarrier Systems for Overcoming Formulation Challenges of Curcumin: Current Insights. **Nanomaterials**, [s. l.], v. 14, n. 8, p. 672, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nano14080672>

JAHN, H. Memory loss in Alzheimer's disease. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 445–454, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.31887/dcns.2013.15.4/hjahn>

JARDINE, K. H. *et al.* Activation of cortical M1 muscarinic receptors and related intracellular signaling is necessary for reactivation-induced object memory updating. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 10, n. 1, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65836-x>.

JENA, A. B. *et al.* Cellular Red-Ox system in health and disease: The latest update. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 162, p. 114606, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114606>.

JIA, J.J. *et al.* Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: The Protection of Epigallocatechin-3-gallate in Streptozotocin Injection-Induced Models. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 8, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00834>.

JOBSON, D. D. *et al.* The role of the medial prefrontal cortex in cognition, ageing and dementia. **Brain Communications**, [s. l.], v. 3, n. 3, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab125>

JUNG, H. *et al.* LPS induces microglial activation and GABAergic synaptic deficits in the hippocampus accompanied by prolonged cognitive impairment. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 13, n. 1, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32798-9>

JÚNIOR, C. A. M. *et al.* Memória. **Psicologia Reflexão E Crítica**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 780–788, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-7153.201528416>

JURGA, A. M. *et al.* Beyond the GFAP-Astrocyte Protein Markers in the Brain. **Biomolecules**, [s. l.], v. 11, n. 9, p. 1361, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom11091361>.

KAMAT, P. K. Streptozotocin induced Alzheimer's disease like changes and the underlying neural degeneration and regeneration mechanism. **Neural Regeneration Research**, [s. l.], v. 10, n. 7, p. 1050, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.160076>.

KANDEZI, N. *et al.* Novel Insight to Neuroprotective Potential of Curcumin: A Mechanistic Review of Possible Involvement of Mitochondrial Biogenesis and PI3/Akt/ GSK3 or PI3/Akt/CREB/BDNF Signaling Pathways. **PubMed**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 1–32, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.22088/ijmcm.bums.9.1.1>

KARVANDI, M. S. *et al.* The neuroprotective effects of targeting key factors of neuronal cell death in neurodegenerative diseases: The role of ER stress, oxidative stress, and neuroinflammation. **Frontiers**

in **Cellular Neuroscience**, [s. l.], v. 17, 2023. Disponível em:

<https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1105247>

KAUR, K. *et al.* A Review of Recent Curcumin Analogues and Their Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Anticancer Activities. **Antioxidants**, [s. l.], v. 13, n. 9, p. 1092, 2024. Disponível em:

<https://doi.org/10.3390/antiox13091092>.

KENNARD, J. *et al.* Age sensitivity of behavioral tests and brain substrates of normal aging in mice.

**Frontiers in Aging Neuroscience**, [s. l.], v. 3, 2011. Disponível em:

<https://doi.org/10.3389/fnagi.2011.00009>.

KHAN, S. *et al.* Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. **Current Neuropharmacology**, [s. l.], v. 18, n. 11, p. 1106–1125, 2020. Disponível em:

<https://doi.org/10.2174/1570159x18666200528142429>

KHEMKA, S. *et al.* Role of diet and exercise in aging, Alzheimer's disease, and other chronic diseases. **Ageing Research Reviews**, [s. l.], v. 91, p. 102091, 2023. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102091>

KIM, J. *et al.* Pathological phenotypes of astrocytes in Alzheimer's disease. **Experimental & Molecular Medicine**, [s. l.], v. 56, n. 1, p. 95–99, 2024. Disponível em:

<https://doi.org/10.1038/s12276-023-01148-0>

KINNEY, J. W. *et al.* Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. **Alzheimer S & Dementia Translational Research & Clinical Interventions**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 575–590, 2018.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.06.014>.

KIVIMAKI, M.; *et al.* Prevention of dementia by targeting risk factors. **The Lancet**, [s. l.], v. 391, n. 10130, p. 1574–1575, 2018. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30578-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30578-6)

KOCH, G. *et al.* Alzheimer disease and neuroplasticity. **Handbook of Clinical Neurology**, [s. l.], p. 473–479, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-819410-2.00027-8>

KULKARNI, M. *et al.* Nanomaterials as drug delivery agents for overcoming the blood-brain barrier: A comprehensive review. **ADMET & DMPK**, [s. l.], 2023. Disponível em:

<https://doi.org/10.5599/admet.2043>

KUMAR, A. *et al.* **Alzheimer Disease**. [S. l.], 2024. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>.

KUMAR, A. *et al.* Protective effect of curcumin (*Curcuma longa*), against aluminium toxicity:

Possible behavioral and biochemical alterations in rats. **Behavioural Brain Research**, [s. l.], v. 205, n. 2, p. 384–390, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.07.012>

KUMAR, A. *et al.* Salbutamol Attenuates Diabetic Skeletal Muscle Atrophy by Reducing Oxidative Stress, Myostatin/GDF-8, and Pro-Inflammatory Cytokines in Rats. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 15, n. 8, p. 2101, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15082101>.

KUMAR, V. *et al.* Robbins & Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

- KWON, H.S. *et al.* Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. **Translational Neurodegeneration**, [s. l.], v. 9, n. 1, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40035-020-00221-2>.
- LANFRANCO, M. F. *et al.* ApoE Lipidation as a Therapeutic Target in Alzheimer's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 21, n. 17, p. 6336, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21176336>.
- LANGERSCHIEDT, F. *et al.* Genetic forms of tauopathies: inherited causes and implications of Alzheimer's disease-like TAU pathology in primary and secondary tauopathies. *Journal of Neurology*, [s. l.], v. 271, n. 6, p. 2992–3018, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12314-3>
- LATINA, V. *et al.* Tau Cleavage Contributes to Cognitive Dysfunction in Strepto-Zotocin-Induced Sporadic Alzheimer's Disease (sAD) Mouse Model. *International Journal of Molecular Sciences*, [s. l.], v. 22, n. 22, p. 12158, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms222212158>
- LEADERBRAND, K. *et al.* Muscarinic acetylcholine receptors act in synergy to facilitate learning and memory. **Learning & Memory**, [s. l.], v. 23, n. 11, p. 631–638, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/lm.043133.116>.
- LEVEY, A.I. *et al.* Muscarinic acetylcholine receptor expression in memory circuits: Implications for treatment of Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, [s. l.], v. 93, n. 24, p. 13541–13546, 1996b. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.93.24.13541>
- LEYNS, C. E. G. *et al.* Glial contributions to neurodegeneration in tauopathies. *Molecular Neurodegeneration*, [s. l.], v. 12, n. 1, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13024-017-0192-x>.
- LI, S. *et al.* Alterations of neural activity in the prefrontal cortex associated with deficits in working memory performance. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, [s. l.], v. 17, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1213435>.
- LIEW, Y. *et al.* Neuroinflammation: A Common Pathway in Alzheimer's Disease and Epilepsy. **Journal of Alzheimer S Disease**, [s. l.], v. 94, n. s1, p. S253–S265, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/jad-230059>.
- LINI, E. V. *et al.* Factors associated with instrumental activities of daily living dependence in the elderly: a case-control study. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 25, n. 11, p. 4623–4630, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-812320202511.03432019>
- LISMAN, J. *et al.* Viewpoints: how the hippocampus contributes to memory, navigation and cognition. **Nature Neuroscience**, [s. l.], v. 20, n. 11, p. 1434–1447, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nn.4661>.
- LIU, L. R. *et al.* Interaction of Microglia and Astrocytes in the Neurovascular Unit. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 11, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01024>.
- LIVINGSTON, G. *et al.* Dementia prevention, intervention, and care. **The Lancet**, [s. l.], v. 390, n. 10113, p. 2673–2734, 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31363-6)

LIVINGSTON, G. *et al.* Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. **The Lancet**, [s. l.], v. 396, n. 10248, p. 413–446, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30367-6)

LIVINGSTON, G. *et al.* Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. **The Lancet**, [s. l.], v. 404, n. 10452, p. 572–628, 2024. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)01296-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)01296-0)

LOPRESTI, A. L. The Problem of Curcumin and Its Bioavailability: Could Its Gastrointestinal Influence Contribute to Its Overall Health-Enhancing Effects?. **Advances in Nutrition**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 41–50, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/advances/nmx011>.

LUSHCHAK, V. I. *et al.* Oxidative Stress and Energy Metabolism in the Brain: Midlife as a Turning Point. **Antioxidants**, [s. l.], v. 10, n. 11, p. 1715, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox10111715>.

MACHADO, A. *et al.* Neuroinflamação na doença de Alzheimer. **Revista brasileira militar de ciências**, [s. l.], v. 6, n. 14, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.36414/rbmc.v6i14.33>.

MACIEJEWSKA, K. *et al.* A review of the mechanisms underlying selected comorbidities in Alzheimer's disease. **Pharmacological Reports**, [s. l.], v. 73, n. 6, p. 1565–1581, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00293-5>

MAHJUBIN-TEHRAN, M. Nanospheres for curcumin delivery as a precision nanomedicine in cancer therapy. **Journal of Biomaterials Science Polymer Edition**, [s. l.], p. 1–25, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09205063.2024.2371186>

MANKIN, E. *et al.* Modulation of Human Memory by Deep Brain Stimulation of the Entorhinal-Hippocampal Circuitry. **Neuron**, [s. l.], v. 106, n. 2, p. 218–235, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.02.024>.

MARKS, W.D. *et al.* Neuronal Ensembles Organize Activity to Generate Contextual Memory. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, [s. l.], v. 16, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.805132>.

MARTÍN-CARRO, B. *et al.* Experimental Models to Study Diabetes Mellitus and Its Complications: Limitations and New Opportunities. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 24, n. 12, p. 10309, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms241210309>.

MARZOLA, P. *et al.* Exploring the Role of Neuroplasticity in Development, Aging, and Neurodegeneration. **Brain Sciences**, [s. l.], v. 13, n. 12, p. 1610, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/brainsci13121610>.

MAUGERI, A. *et al.* The Inhibition of Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPKs) and NF- $\kappa$ B Underlies the Neuroprotective Capacity of a Cinnamon/Curcumin/Turmeric Spice Blend in A $\beta$ -Exposed THP-1 Cells. **Molecules**, [s. l.], v. 28, n. 24, p. 7949, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules28247949>



- MAURER, S. *et al.* The Cholinergic System Modulates Memory and Hippocampal Plasticity via Its Interactions with Non-Neuronal Cells. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 8, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01489>.
- MAYER, M. G. *et al.* Microglia at the blood brain barrier in health and disease. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, [s. l.], v. 18, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fncel.2024.1360195>.
- MEFTAH, S. *et al.* Alzheimer's disease as a synaptopathy: Evidence for dysfunction of synapses during disease progression. **Frontiers in Synaptic Neuroscience**, [s. l.], v. 15, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2023.1129036>
- MENG, F. *et al.* Design and evaluation of lipoprotein resembling curcumin-encapsulated protein-free nanostructured lipid carrier for brain targeting. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 506, n. 1–2, p. 46–56, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.04.033>
- MIAO, J. *et al.* Microglia in Alzheimer's disease: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic potentials. **Frontiers in Aging Neuroscience**, [s. l.], v. 15, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1201982>.
- MIGUEL, R. D. A. *et al.* Beyond Formulation: Contributions of Nanotechnology for Translation of Anticancer Natural Products into New Drugs. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 14, n. 8, p. 1722, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081722>
- MIHAYLOVA, R. *et al.* Tailored Melatonin- and Donepezil-Based Hybrids Targeting Pathognomonic Changes in Alzheimer's Disease: An In Vitro and In Vivo Investigation. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 25, n. 11, p. 5969, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms25115969>
- MIRANDA, M. *et al.* Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, [s. l.], v. 13, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00363>
- MISHRA, P. *et al.* Curcumin-loaded nanoparticles effectively prevent T4-induced oxidative stress in rat heart. **Cell Biochemistry and Function**, [s. l.], v. 42, n. 4, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cbf.4070>
- MITCHELL, M. J. *et al.* Engineering precision nanoparticles for drug delivery. **Nature Reviews Drug Discovery**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 101–124, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0090-8>
- MOAWAD, M. *et al.* Curcumin nanocapsules effect in apoptotic processes, gene expression, and cell cycle on Hep-G2 cell lines. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, [s. l.], v. 37, p. 039463202311763, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/03946320231176396>
- MONTEIRO, A. R. *et al.* Alzheimer's disease: Insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs. **Biochemical Pharmacology**, [s. l.], v. 211, p. 115522, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115522>.

MONTERO-CALLE, A. *et al.* Proteomics analysis of prefrontal cortex of Alzheimer's disease patients revealed dysregulated proteins in the disease and novel proteins associated with amyloid- $\beta$  pathology. **Cellular and Molecular Life Sciences**, [s. l.], v. 80, n. 6, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00018-023-04791-y>

MOOSAVI, M. *et al.* Nanocurcumin prevents memory impairment, hippocampal apoptosis, Akt and CaMKII- $\alpha$  signaling disruption in the central STZ model of Alzheimer's disease in rat. **Behavioural Brain Research**, [s. l.], v. 471, p. 115129, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.115129>

MOREIRA, G. F. *et al.* Atualizações sobre a doença de Alzheimer e seus estágios clínicos. **Brazilian Journal of Health Review**, [s. l.], v. 5, n. 6, p. 22020–22045, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n6-016>

MORENO-GONZALEZ, I. *et al.* Editorial: Risk Factors for Alzheimer's Disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, [s. l.], v. 12, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00124>

MORLEY, J. E. *et al.* Alzheimer Disease. **Clinics in Geriatric Medicine**, [s. l.], v. 34, n. 4, p. 591–601, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cger.2018.06.006>

MORRIS, R. G. *et al.* The Memory Deficits in Alzheimer-Type Dementia: A Review. **The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A**, [s. l.], v. 38, n. 4, p. 575–602, 1986. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14640748608401615>

MOSALAM, E. M. *et al.* Mechanistic Insights of Neuroprotective Efficacy of Verapamil-Loaded Carbon Quantum Dots against LPS-Induced Neurotoxicity in Rats. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 25, n. 14, p. 7790, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms25147790>

MOSCOVITCH, M. *et al.* Episodic Memory and Beyond: The Hippocampus and Neocortex in Transformation. **Annual Review of Psychology**, [s. l.], v. 67, n. 1, p. 105–134, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143733>.

MOSTAFA, D. K. *et al.* The hydrogen sulfide releasing compounds ATB-346 and diallyl trisulfide attenuate streptozotocin-induced cognitive impairment, neuroinflammation, and oxidative stress in rats: involvement of asymmetric dimethylarginine. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, [s. l.], v. 94, n. 7, p. 699–708, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1139/cjpp-2015-0316>

MOTA, W.Q. *et al.* Aspectos clínicos e moleculares do Alzheimer – revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, [s. l.], v. 7, n. 2, p. e69257, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n2-465>.

MOUKHAM, H. *et al.* Exploiting Natural Niches with Neuroprotective Properties: A Comprehensive Review. **Nutrients**, [s. l.], v. 16, n. 9, p. 1298, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu16091298>

MU, Y. *et al.* Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer's disease. **Molecular Neurodegeneration**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 85, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1750-1326-6-85>

MUJAWAR, S. *et al.* Memory: Neurobiological mechanisms and assessment. **Industrial Psychiatry Journal**, [s. l.], v. 30, n. 3, p. 311, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0972-6748.328839>

NETO, L. J. V. *et al.* Investigating the Neuroprotective and Cognitive-Enhancing Effects of Bacopa monnieri: A Systematic Review Focused on Inflammation, Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Apoptosis. **Antioxidants**, [s. l.], v. 13, n. 4, p. 393, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox13040393>

NEWMAN, M. *et al.* Alzheimer disease: Amyloidogenesis, the presenilins and animal models. **Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, [s. l.], v. 1772, n. 3, p. 285–297, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2006.12.001>.

NGUYEN, A. *et al.* Mechanisms of Mitochondrial Oxidative Stress in Brain Injury: From Pathophysiology to Therapeutics. **Oxygen**, [s. l.], v. 3, n. 2, p. 163–178, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/oxygen3020012>.

NOOR, N. A. *et al.* Effect of curcumin nanoparticles on streptozotocin-induced male Wistar rat model of Alzheimer's disease. **Metabolic Brain Disease**, [s. l.], v. 37, n. 2, p. 343–357, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00897-z>.

NOROUZKHANI, N. *et al.* Therapeutic potential of berries in age-related neurological disorders. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 15, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1348127>

NUNES, Y. C. *et al.* Curcumin: A Golden Approach to Healthy Aging: A Systematic Review of the Evidence. **Nutrients**, [s. l.], v. 16, n. 16, p. 2721, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu16162721>

OKSANEN, M. *et al.* Astrocyte alterations in neurodegenerative pathologies and their modeling in human induced pluripotent stem cell platforms. **Cellular and Molecular Life Sciences**, [s. l.], v. 76, n. 14, p. 2739–2760, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03111-7>.

OLAJIDE, O. J. *et al.* Molecular mechanisms of neurodegeneration in the entorhinal cortex that underlie its selective vulnerability during the pathogenesis of Alzheimer's disease. **Biology Open**, [s. l.], v. 10, n. 1, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1242/bio.056796>

OLAYINKA, J. *et al.* Quercetin mitigates memory deficits in scopolamine mice model via protection against neuroinflammation and neurodegeneration. **Life Sciences**, [s. l.], v. 292, p. 120326, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120326>.

OLIVEIRA, A. *et al.* Insulin enhances contextual fear memory independently of its effect in increasing plasma adrenaline. **Life Sciences**, [s. l.], v. 328, p. 121881, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121881>.

OLIVEIRA, J. T. *et al.* Curcumin in Alzheimer's Disease and Depression: Therapeutic Potential and Mechanisms of Action. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, [s. l.], v. 67, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2024220004>

OLUFUNMILAYO, E. O. *et al.* Oxidative Stress and Antioxidants in Neurodegenerative Disorders. **Antioxidants**, [s. l.], v. 12, n. 2, p. 517, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox12020517>.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Global status report on the public health response to dementia. Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2021. Disponível em: [https://digitalcommons.fiu.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1962&context=srhre\\_ports](https://digitalcommons.fiu.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1962&context=srhre_ports).

ORTECA, G. *et al.* Curcumin derivatives and A $\beta$ -fibrillar aggregates: An interactions' study for diagnostic/therapeutic purposes in neurodegenerative diseases. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 26, n. 14, p. 4288–4300, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.07.027>

PADILLA-GODÍNEZ, F. J. *et al.* Nanomedicine in the Face of Parkinson's Disease: From Drug Delivery Systems to Nanozymes. **Cells**, [s. l.], v. 11, n. 21, p. 3445, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells11213445>.

PAHLAVANI, H. A. Exercise therapy to prevent and treat Alzheimer's disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, [s. l.], v. 15, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1243869>

PARANJPE, M. D. *et al.* Sex-Specific Cross Tissue Meta-Analysis Identifies Immune Dysregulation in Women With Alzheimer's Disease. **Frontiers in Aging Neuroscience**, [s. l.], v. 13, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.735611>

PARIKH, A. *et al.* Curcumin-loaded self-nanomicellizing solid dispersion system: part II: in vivo safety and efficacy assessment against behavior deficit in Alzheimer disease. **Drug Delivery and Translational Research**, [s. l.], v. 8, n. 5, p. 1406–1420, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13346-018-0570-0>

PASCHALIDIS, M. *et al.* Trends in mortality from Alzheimer's disease in Brazil, 2000-2019. **Epidemiologia E Serviços De Saúde**, [s. l.], v. 32, n. 2, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s2237-96222023000200002>

PASSERI, E. *et al.* Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 23, n. 22, p. 13954, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms232213954>

PAST, I. T. *et al.* 2021 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer S & Dementia**, [s. l.], v. 17, n. 3, p. 327–406, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/alz.12328>

PATEL, C. *et al.* Potentiation of anti-Alzheimer activity of curcumin by probiotic *Lactobacillus rhamnosus* UBLR-58 against scopolamine-induced memory impairment in mice. **Naunyn-Schmiedeberg S Archives of Pharmacology**, [s. l.], v. 393, n. 10, p. 1955–1962, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01904-3>.

PATEL, V. *et al.* Cardiometabolic risk factors and neurodegeneration: a review of the mechanisms underlying diabetes, obesity and hypertension in Alzheimer's disease. **Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry**, [s. l.], v. 95, n. 6, p. 581–589, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2023-332661>.

PAULA, I.C. Doença de Alzheimer e sua relação com o alelo  $\epsilon 4$  do gene da Apolipoproteína E. Trabalho de conclusão de curso- ciências biológicas. ITUIUTABA-MG, p.39.2022. disponível em: <https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/35725/3/Doen%C3%A7aAlzheimerRela%C3%A7%C3%A3o.pdf>.

PENG, X. *et al.* Preclinical models for Type 1 Diabetes Mellitus - A practical approach for research. **International Journal of Medical Sciences**, [s. l.], v. 20, n. 12, p. 1644–1661, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.7150/ijms.86566>.

PENG, Y. *et al.* Current and future therapeutic strategies for Alzheimer's disease: an overview of drug development bottlenecks. **Frontiers in Aging Neuroscience**, [s. l.], v. 15, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1206572>

PIMENTEL, L. F. *et al.* Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 43, n. 4, p. 503–514, dez. 2007.

PIRES, D. M. POTENCIAL DA CURCUMA NO TRATAMENTO DE DOENÇA DE ALZHEIMER. Zenodo (CERN European Organization for Nuclear Research), [s. l.], 2022. Disponível em: <https://zenodo.org/record/7295043>.

PLASCENCIA-VILLA, G. *et al.* Roles of Oxidative Stress in Synaptic Dysfunction and Neuronal Cell Death in Alzheimer's Disease. **Antioxidants**, [s. l.], v. 12, n. 8, p. 1628, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox12081628>.

PLUTA, R. *et al.* Review paper Neurogenesis and neuroprotection in postischemic brain neurodegeneration with Alzheimer phenotype: is there a role for curcumin?. **Folia Neuropathologica**, [s. l.], v. 2, p. 89–99, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.5114/fn.2015.52405>.

POPA, L. L. *et al.* The Modulation of Hippocampus Plasticity. In: **Intechopen ebooks**. [S. l.: s. n.], 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.5772/intechopen.110386>

PRASANNA, P. *et al.* Flavonoid-Based Nanomedicines in Alzheimer's Disease Therapeutics: Promises Made, a Long Way To Go. **ACS Pharmacology & Translational Science**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 74–95, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acspsci.0c00224>

PRESTON, A. R. *et al.* Interplay of Hippocampus and Prefrontal Cortex in Memory. **Current Biology**, [s. l.], v. 23, n. 17, p. R764–R773, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.05.041>

PUTHUSSERYPPADY, V. *et al.* Spatial Disorientation in Alzheimer's Disease: The Missing Path From Virtual Reality to Real World. **Frontiers in Aging Neuroscience**, [s. l.], v. 12, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.550514>.

QUEIROZ, J. S. B. Modelo de demência de alzheimer esporádica induzida por injeção intracerebroventricular de estreptozotocina: avaliação da memória em camundongos. – 2016. 47f.

QUISPE, C. *et al.* Nano-Derived Therapeutic Formulations with Curcumin in Inflammation-Related Diseases. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [s. l.], v. 2021, p. 1–15, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2021/3149223>

RABER, J. *et al.* Current understanding of fear learning and memory in humans and animal models and the value of a linguistic approach for analyzing fear learning and memory in humans. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [s. l.], v. 105, p. 136–177, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.015>

RAHMAN, M. A. *et al.* Combination of epigallocatechin 3 gallate and curcumin improves d-galactose and normal-aging associated memory impairment in mice. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 13, n. 1, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39919-4>

RAI, S. N. *et al.* Therapeutic Potential of Vital Transcription Factors in Alzheimer's and Parkinson's Disease With Particular Emphasis on Transcription Factor EB Mediated Autophagy. **Frontiers in Neuroscience**, [s. l.], v. 15, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.777347>

RAJESH, Y. *et al.* Innate Immune Cell Death in Neuroinflammation and Alzheimer's Disease. **Cells**, [s. l.], v. 11, n. 12, p. 1885, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells11121885>.

RAJMOHAN, R. *et al.* Amyloid-Beta and Phosphorylated Tau Accumulations Cause Abnormalities at Synapses of Alzheimer's disease Neurons. **Journal of Alzheimer S Disease**, [s. l.], v. 57, n. 4, p. 975–999, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/jad-160612>

RAJPUT, S. *et al.* Curcumin-Enclosed Nanoparticles for Cancer Therapy. **Current Nutrition & Food Science**, [s. l.], v. 20, n. 5, p. 615–635, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1573401319666230721105040>

RANGANATHAN, R. *et al.* Recent developments in the role of DNA damage response and understanding its implications for new therapeutic approaches in Alzheimer's disease. **Translational Medicine of Aging**, [s. l.], v. 7, p. 52–65, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tma.2023.06.004>.

RAO, Y. L. *et al.* Hippocampus and its involvement in Alzheimer's disease: a review. **3 Biotech**, [s. l.], v. 12, n. 2, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13205-022-03123-4>.

RATHER, M. A. *et al.* Inflammation and Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications by Natural Products. **Mediators of Inflammation**, [s. l.], v. 2021, p. 1–21, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2021/9982954>.

RATREY, P. *et al.* Enhancing Aqueous Solubility and Antibacterial Activity of Curcumin by Complexing with Cell-Penetrating Octaarginine. **ACS Omega**, [s. l.], v. 5, n. 30, p. 19004–19013, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c02321>.

RAVELLI, K. G. *et al.* Intracerebroventricular Streptozotocin as a Model of Alzheimer's Disease: Neurochemical and Behavioral Characterization in Mice. **Neurotoxicity Research**, [s. l.], v. 31, n. 3, p. 327–333, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12640-016-9684-7>.

RAWAT, P. *et al.* Phosphorylated Tau in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 23, n. 21, p. 12841, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms232112841>.

REIS, A. B. *et al.* Mitochondria in Alzheimer's Disease Pathogenesis. **Life**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 196, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/life14020196>.

RIBEIRO, H. F.; et al. Doença de Alzheimer de início precoce (DAIP): características neuropatológicas e variantes genéticas associadas. **Revista De Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 84, n. 2, p. 113–127, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.20453/rnp.v84i2.3998>.

ROBBINS, M. *et al.* Synaptic tau: A pathological or physiological phenomenon? **Acta Neuropathologica Communications**, [s. l.], v. 9, n. 1, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40478-021-01246-y>

RODRIGUES, C. R. *et al.* Alzheimer: cuidados paliativos para pacientes em fase terminal. **Research Society and Development**, [s. l.], v. 11, n. 14, p. e506111436767, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i14.36767>

RODRÍGUEZ-GIRALDO, M. *et al.* Astrocytes as a Therapeutic Target in Alzheimer's Disease—Comprehensive Review and Recent Developments. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 23, n. 21, p. 13630, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms232113630>

RODRÍGUEZ-GÓMEZ, F. D. *et al.* Classification system for nanotechnology-enabled health products with both scientific and regulatory application. **Frontiers in Medicine**, [s. l.], v. 10, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1212949>

ROSTAMI, F. *et al.* Streptozotocin-induced hippocampal astrogliosis and insulin signaling malfunction as experimental scales for subclinical sporadic Alzheimer model. **Life Sciences**, [s. l.], v. 188, p. 172–185, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.08.025>.

RUMMEL, N. G. *et al.* Altered Metabolism in Alzheimer Disease Brain: Role of Oxidative Stress. **Antioxidants and Redox Signaling**, [s. l.], v. 36, n. 16–18, p. 1289–1305, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0177>.

SALAUDEEN, M. A. *et al.* Understanding the Pathophysiology of Ischemic Stroke: The Basis of Current Therapies and Opportunity for New Ones. **Biomolecules**, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 305, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom14030305>

SALIM, S. Oxidative Stress and the Central Nervous System. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, [s. l.], v. 360, n. 1, p. 201–205, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1124/jpet.116.237503>.

SALKOVIC-PETRISIC, M. *et al.* Experimental Approach to Alzheimer's Disease with Emphasis on Insulin Resistance in the Brain. *In: Springer Ebooks*. [S. l.: s. n.], 2021. p. 1–52. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-71519-9\\_98-1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-71519-9_98-1).

SALKOVIC-PETRISIC, M. *et al.* Modeling Sporadic Alzheimer's Disease: The Insulin Resistant Brain State Generates Multiple Long-Term Morphobiological Abnormalities Including Hyperphosphorylated Tau Protein and Amyloid- $\beta$ . **Journal of Alzheimer S Disease**, [s. l.], v. 18, n. 4, p. 729–750, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/jad-2009-1184>

- SALLOWAY, S. *et al.* Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 370, n. 4, p. 322–333, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1304839>
- SALTA, E. *et al.* Adult hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease: A roadmap to clinical relevance. **Cell Stem Cell**, [s. l.], v. 30, n. 2, p. 120–136, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.01.002>.
- SANEI, M. *et al.* Effect of curcumin on memory impairment: A systematic review. **Phytomedicine**, [s. l.], v. 52, p. 98–106, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.06.016>
- SANTIAGO-BALMASEDA, A. *et al.* Neurodegenerative Diseases: Unraveling the Heterogeneity of Astrocytes. **Cells**, [s. l.], v. 13, n. 11, p. 921, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells13110921>.
- SANTOS, R. B. D. *et al.* Curcumin-loaded nanocapsules: Influence of surface characteristics on technological parameters and potential antimalarial activity. **Materials Science and Engineering C**, [s. l.], v. 118, p. 111356, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111356>.
- SCARIAN, E. *et al.* New Insights into Oxidative Stress and Inflammatory Response in Neurodegenerative Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 25, n. 5, p. 2698, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms25052698>
- SCHELTENS, P. *et al.* Alzheimer's disease. **The Lancet**, [s. l.], v. 397, n. 10284, p. 1577–1590, 2021. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32205-4)
- SCHELTENS, P. *et al.* Alzheimer's disease. **The Lancet**, [s. l.], v. 388, n. 10043, p. 505–517, 2016. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01124-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01124-1)
- SCHILLING, L. P. *et al.* Diagnóstico da doença de Alzheimer: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Dementia & Neuropsychologia**, [s. l.], v. 16, n. 3 suppl 1, p. 25–39, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-5764-dn-2022-s102pt>
- SCHWAB, S. *et al.* Functional Connectivity Alterations of the Temporal Lobe and Hippocampus in Semantic Dementia and Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer S Disease**, [s. l.], v. 76, n. 4, p. 1461–1475, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/jad-191113>.
- SCHWABE, L. *et al.* Mechanisms of memory under stress. **Neuron**, [s. l.], v. 110, n. 9, p. 1450–1467, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.02.020>
- SEDZIKOWSKA, A. *et al.* Insulin and Insulin Resistance in Alzheimer's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 22, n. 18, p. 9987, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22189987>.
- SEFIANI, A. *et al.* The Potential Role of Inflammation in Modulating Endogenous Hippocampal Neurogenesis After Spinal Cord Injury. **Frontiers in Neuroscience**, [s. l.], v. 15, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.682259>



SERENIKI, A *et al.* A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista De Psiquiatria Do Rio Grande Do Sul**, [s. l.], v. 30, n. 1 suppl, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0101-81082008000200002>

SHABBIR, U. *et al.* Curcumin and Its Derivatives as Theranostic Agents in Alzheimer's Disease: The Implication of Nanotechnology. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 196, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22010196>

SHAO, S. *et al.* Curcumin alleviates Alzheimer's disease by inhibiting inflammatory response, oxidative stress and activating the AMPK pathway. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, [s. l.], v. 134, p. 102363, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2023.102363>

SHARMA, K. *et al.* Role of Receptors in Relation to Plaques and Tangles in Alzheimer's Disease Pathology. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 22, n. 23, p. 12987, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms222312987>.

SHEN, R. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor interplay with oxidative stress: neuropathology approach in potential biomarker of Alzheimer's disease. **Dementia & Neuropsychologia**, [s. l.], v. 17, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-5764-dn-2023-0012>.

SHEPPARD, O. *et al.* Alzheimer's Disease: Etiology, Neuropathology and Pathogenesis. *In: Exon publications ebooks*. [S. l.: s. n.], 2020. p. 1–22. Disponível em: <https://doi.org/10.36255/exonpublications.alzheimersdisease.2020.ch1>

SHOHAYEB, B. *et al.* Factors that influence adult neurogenesis as potential therapy. **Translational Neurodegeneration**, [s. l.], v. 7, n. 1, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40035-018-0109-9>.

SILVA, A. *et al.* Spatial memory deficits in Alzheimer's disease and their connection to cognitive maps' formation by place cells and grid cells. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, [s. l.], v. 16, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.1082158>.

SILVA, M. A. E. *et al.* A neurociência e a educação: abordagem sobre memória e emoções no processo de aprendizagem. **Educação (UFMS)**, [s. l.], 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.5902/1984644472088>

SILVA, M.C.F. Alterações cognitivas na menopausa. Dissertação de mestrado. Faculdade de Medicina Universidad de Coimbra, 50pág.; 2021. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/retrieve/223258/Trabalho%20Final%20MIM-%20Mariana%20Silva.pdf>>

SIMONS, M.; *et al.* Tipping points in neurodegeneration. **Neuron**, [s. l.], v. 111, n. 19, p. 2954–2968, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.05.031>.

SINGH, D. Astrocytic and microglial cells as the modulators of neuroinflammation in Alzheimer's disease. **Journal of Neuroinflammation**, [s. l.], v. 19, n. 1, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02565-0>.

SINGH, J. *et al.* Inflammasome assembly in neurodegenerative diseases. **Trends in Neurosciences**, [s. l.], v. 46, n. 10, p. 814–831, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2023.07.009>.

SLIKA, L. *et al.* A short review on chemical properties, stability and nano-technological advances for curcumin delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 61–75, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1702644>

SMID, J. *et al.* Declínio cognitivo subjetivo, comprometimento cognitivo leve e demência - diagnóstico sindrômico: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Dementia & Neuropsychologia**, [s. l.], v. 16, n. 3 suppl 1, p. 1–24, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-5764-dn-2022-s101pt>

SONG, C. *et al.* Insulin Deficiency Increases Sirt2 Level in Streptozotocin-Treated Alzheimer's Disease-Like Mouse Model: Increased Sirt2 Induces Tau Phosphorylation Through ERK Activation. **Molecular Neurobiology**, [s. l.], v. 59, n. 9, p. 5408–5425, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02918-z>

SONG, L. *et al.* Schisandrin ameliorates cognitive deficits, endoplasmic reticulum stress and neuroinflammation in streptozotocin (STZ)-induced Alzheimer's disease rats. **Experimental Animals**, [s. l.], v. 69, n. 3, p. 363–373, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1538/expanim.19-0146>

SPINELLI, M. *et al.* Brain Insulin Resistance and Hippocampal Plasticity: Mechanisms and Biomarkers of Cognitive Decline. **Frontiers in Neuroscience**, [s. l.], v. 13, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00788>.

STANOJEVIC, J. B. *et al.* Intermittent theta burst stimulation attenuates oxidative stress and reactive astrogliosis in the streptozotocin-induced model of Alzheimer's disease-like pathology. **Frontiers in Aging Neuroscience**, [s. l.], v. 15, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1161678>.

STERN, Y. Cognitive Reserve and Alzheimer Disease. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 112–117, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.wad.0000213815.20177.19>

SUBRAMANIAM, S. *et al.* Cholinergic Deep Brain Stimulation for Memory and Cognitive Disorders. **Journal of Alzheimer S Disease**, [s. l.], v. 83, n. 2, p. 491–503, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/jad-210425>

SUETH-SANTIAGO, V. *Et Al.* Curcumin, The Golden Powder From Turmeric: Insights Into Chemical And Biological Activities. **Química Nova**, [S. L.], 2015. Disponível Em: <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150035>

SULTANA, M. *et al.* Peripheral Mitochondrial Dysfunction: A Potential Contributor to the Development of Metabolic Disorders and Alzheimer's Disease. **Biology**, [s. l.], v. 12, n. 7, p. 1019, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biology12071019>.

SUN, P. *et al.* Long-Term Effects of Intracerebroventricular Streptozotocin Treatment on Adult Neurogenesis in the Rat Hippocampus. **Current Alzheimer Research**, [s. l.], v. 12, n. 8, p. 772–784, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1567205012666150710112147>.

SUSANA, M.C. Curcumina: propriedades biológicas e aplicações terapêuticas. Dissertação de mestrado integrado em ciências farmacêuticas- Faculdade de Farmácia Universidade de Lisboa. 43pg. 2017. Disponível em: <[https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/36170/1/MICF\\_Marta\\_Caldeira\\_Susana.pdf](https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/36170/1/MICF_Marta_Caldeira_Susana.pdf)>.

SZCZUROWSKA, E. *et al.* Modulation of Muscarinic Signalling in the Central Nervous System by Steroid Hormones and Neurosteroids. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 507, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms24010507>.

TAGDE, P. *et al.* The Multifaceted Role of Curcumin in Advanced Nanocurcumin Form in the Treatment and Management of Chronic Disorders. **Molecules**, [s. l.], v. 26, n. 23, p. 7109, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26237109>

TANG, M. *et al.* The Mechanisms of Action of Curcumin in Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer S Disease**, [s. l.], v. 58, n. 4, p. 1003–1016, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/jad-170188>

TANZI, R. E. The Genetics of Alzheimer Disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, [s. l.], v. 2, n. 10, p. a006296, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006296>

TENCHOV, R. *et al.* Lipid Nanoparticles—From Liposomes to mRNA Vaccine Delivery, a Landscape of Research Diversity and Advancement. **ACS Nano**, [s. l.], v. 15, n. 11, p. 16982–17015, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsnano.1c04996>

THE LANCET NEUROLOGY. Alzheimer's disease: evolution of research diagnostic criteria. **The Lancet Neurology**, [s. l.], v. 16, n. 12, p. 945, 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30376-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30376-9)

THOE, E. S. *et al.* A review on advances of treatment modalities for Alzheimer's disease. **Life Sciences**, [s. l.], v. 276, p. 119129, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119129>

TIWARI, S. *et al.* Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. **International Journal of Nanomedicine**, v. 14, n. 1, p. 5541–5554, jul. 2019.

TOLEDO, E. M. Estudo das propriedades estruturais da curcumina no vácuo usando dinâmica molecular de car-parrinello. Dissertação. Programa de Ciências Moleculares. Goiás. 2013. Disponível em: [https://www.btd.ueg.br/bitstream/tede/246/2/Eduardo\\_Martins\\_Toledo.pdf](https://www.btd.ueg.br/bitstream/tede/246/2/Eduardo_Martins_Toledo.pdf).

TROMP, D. *et al.* Episodic memory in normal aging and Alzheimer disease: Insights from imaging and behavioral studies. **Ageing Research Reviews**, [s. l.], v. 24, p. 232–262, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.08.006>

TRUZZI, A. *et al.* Doença de Alzheimer esporádica de início precoce. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, [s. l.], v. 32, n. 1, p. 43–46, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0101-60832005000100006>

TYNG, C. M. *et al.* The Influences of Emotion on Learning and Memory. **Frontiers in Psychology**, [s. l.], v. 8, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01454>

UROSEVIC, M. *et al.* Curcumin: Biological Activities and Modern Pharmaceutical Forms. **Antibiotics**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. 135, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020135>.

- VALERO, J. *et al.* Impact of Neuroinflammation on Hippocampal Neurogenesis: Relevance to Aging and Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer S Disease**, [s. l.], v. 60, n. s1, p. S161–S168, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/jad-170239>.
- VAN DAM, D. *et al.* Neuropsychiatric Disturbances in Alzheimer's Disease: What Have We Learned from Neuropathological Studies? **Current Alzheimer Research**, [s. l.], v. 13, n. 10, p. 1145–1164, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1567205013666160502123607>.
- VAN DEN BROEK, S. L. *et al.* Transport of nanomedicines across the blood-brain barrier: Challenges and opportunities for imaging and therapy. **Biomaterials Advances**, [s. l.], v. 141, p. 213125, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2022.213125>
- VAN DER KANT, R. *et al.* Cellular Functions of the Amyloid Precursor Protein from Development to Dementia. **Developmental Cell**, [s. l.], v. 32, n. 4, p. 502–515, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2015.01.022>
- VAREED, S. K. *et al.* Pharmacokinetics of Curcumin Conjugate Metabolites in Healthy Human Subjects. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, [s. l.], v. 17, n. 6, p. 1411–1417, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-07-2693>
- VARGAS-SÁNCHEZ, K. *et al.* Astroglial role in the pathophysiology of status epilepticus: an overview. **Oncotarget**, [s. l.], v. 9, n. 42, p. 26954–26976, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25485>
- VENTURA, A. L. M. *et al.* Sistema colinérgico: revisitando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, [s. l.], v. 37, n. 2, p. 66–72, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0101-60832010000200007>.
- VIEDMA-POYATOS, Á. *et al.* The cysteine residue of glial fibrillary acidic protein is a critical target for lipoxidation and required for efficient network organization. **Free Radical Biology and Medicine**, [s. l.], v. 120, p. 380–394, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.007>.
- VIJAYRAGHAVAN, Susheel; et al. Neuromodulation of Persistent Activity and Working Memory Circuitry in Primate Prefrontal Cortex by Muscarinic Receptors. **Frontiers in Neural Circuits**, [s. l.], v. 15, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fncir.2021.648624>.
- VORHEES, C. V. *et al.* Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. **Nature Protocols**, [s. l.], v. 1, n. 2, p. 848–858, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.116>.
- VOULGAROPOULOU, S. D. *et al.* The effect of curcumin on cognition in Alzheimer's disease and healthy aging: A systematic review of pre-clinical and clinical studies. *Brain Research*, [s. l.], v. 1725, p. 146476, 2019b. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146476>
- WALSH, WANG, J. *et al.* Connection between Systemic Inflammation and Neuroinflammation Underlies Neuroprotective Mechanism of Several Phytochemicals in Neurodegenerative Diseases. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [s. l.], v. 2018, p. 1–16, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2018/1972714>.

- WANG, N. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. **Frontiers in Aging Neuroscience**, [s. l.], 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2010.00012>.
- WANG, Y. *et al.* Hypoglycemic medicines in the treatment of Alzheimer's disease: Pathophysiological links between AD and glucose metabolism. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 14, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1138499>
- WANG, Y. *et al.* The role of cellular senescence in neurodegenerative diseases. **Archives of Toxicology**, [s. l.], v. 98, n. 8, p. 2393–2408, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03768-5>.
- WANG, Z. *et al.* Nanotechnology-empowered therapeutics targeting neurodegenerative diseases. **Wiley Interdisciplinary Reviews Nanomedicine and Nanobiotechnology**, [s. l.], v. 15, n. 5, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/wnan.1907>.
- WARIS, A. *et al.* Applications of Various Types of Nanomaterials for the Treatment of Neurological Disorders. **Nanomaterials**, [s. l.], v. 12, n. 13, p. 2140, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nano12132140>.
- WEAVER, D. F. *et al.* Thirty Risk Factors for Alzheimer's Disease Unified by a Common Neuroimmune–Neuroinflammation Mechanism. **Brain Sciences**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 41, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/brainsci14010041>.
- WENDIMU, M. Y. *et al.* Microglia Phenotypes in Aging and Neurodegenerative Diseases. **Cells**, [s. l.], v. 11, n. 13, p. 2091, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells11132091>.
- WILLIAMS, S. E. *et al.* The power of negative and positive episodic memories. **Cognitive Affective & Behavioral Neuroscience**, [s. l.], v. 22, n. 5, p. 869–903, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3758/s13415-022-01013-z>.
- WILSON, D. M. *et al.* Hallmarks of neurodegenerative diseases. **Cell**, [s. l.], v. 186, n. 4, p. 693–714, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.032>
- WU, A. *et al.* Neuroinflammation, memory, and depression: new approaches to hippocampal neurogenesis. **Journal of Neuroinflammation**, [s. l.], v. 20, n. 1, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02964-x>.
- WU, D. *et al.* The blood–brain barrier: structure, regulation, and drug delivery. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, [s. l.], v. 8, n. 1, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01481-w>
- WU, Y.; *et al.* Microglia-Astrocyte Communication in Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer S Disease**, [s. l.], v. 95, n. 3, p. 785–803, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3233/jad-230199>.
- XIA, T. *et al.* Aversive memories can be weakened during human sleep via the reactivation of positive interfering memories. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [s. l.], v. 121, n. 31, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.2400678121>

XIE, X. *et al.* New role of astrocytes in neuroprotective mechanisms after ischemic stroke. **Arquivos De Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 81, n. 08, p. 748–755, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1770352>.

XU, C. *et al.* Distinct Hippocampal Pathways Mediate Dissociable Roles of Context in Memory Retrieval. **Cell**, [s. l.], v. 167, n. 4, p. 961-972.e16, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.09.051>.

XU, G. *et al.* The role and therapeutic potential of nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) in ischemic stroke. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 171, p. 116140, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116140>.

YALLAPU, M. M. *et al.* Curcumin nanoformulations: a future nanomedicine for cancer. **Drug Discovery Today**, [s. l.], v. 17, n. 1–2, p. 71–80, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2011.09.009>

YAN, Z. *et al.* Mechanisms of synaptic transmission dysregulation in the prefrontal cortex: pathophysiological implications. **Molecular Psychiatry**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 445–465, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01092-3>

YANG, H. *et al.* Correlation between Alteration of Sharp-wave Ripple Coupled Cortical Oscillation and Long-term Memory Deficit in Alzheimer Disease Model Mice. **Experimental Neurobiology**, [s. l.], v. 30, n. 6, p. 430–440, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.5607/en21046>

YANG, J. *et al.* L. Role of Tau Protein in Neurodegenerative Diseases and Development of Its Targeted Drugs: A Literature Review. **Molecules**, [s. l.], v. 29, n. 12, p. 2812, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules29122812>.

YANG, L. G. *et al.* Apolipoprotein E in lipid metabolism and neurodegenerative disease. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 34, n. 8, p. 430–445, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2023.05.002>.

YAVAS, E. *et al.* Interactions between the hippocampus, prefrontal cortex, and amygdala support complex learning and memory. **F1000Research**, [s. l.], v. 8, p. 1292, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.12688/f1000research.19317.1>

YIANNPOULOU, K. G. *et al.* Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. **Journal of Central Nervous System Disease**, [s. l.], v. 12, p. 117957352090739, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1179573520907397>

YOON, J. H. *et al.* How Can Insulin Resistance Cause Alzheimer's Disease? **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 24, n. 4, p. 3506, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms24043506>

YU, G. *et al.* Reactive Astrocytes in Central Nervous System Injury: Subgroup and Potential Therapy. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, [s. l.], v. 15, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.792764>.

YUSUF, A. *et al.* Nanoparticles as Drug Delivery Systems: A Review of the Implication of Nanoparticles' Physicochemical Properties on Responses in Biological Systems. **Polymers**, [s. l.], v. 15, n. 7, p. 1596, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/polym15071596>

ZADEH, F. N. *et al.* Pre- and post-treatment of  $\alpha$ -Tocopherol on cognitive, synaptic plasticity, and mitochondrial disorders of the hippocampus in icv-streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's-like disease in male Wistar rat. **Frontiers in Neuroscience**, [s. l.], v. 17, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1073369>.

ZHANG, J. *et al.* Recent advances in Alzheimer's disease: Mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, [s. l.], v. 9, n. 1, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01911-3>.

ZHANG, W. *et al.* Role of neuroinflammation in neurodegeneration development. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, [s. l.], v. 8, n. 1, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01486-5>.

ZHANG, Y. *et al.* Amyloid  $\beta$ -based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, [s. l.], v. 8, n. 1, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01484-7>.

ZHENG, Y. *et al.* Curcumin protects against cognitive impairments in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion combined with diabetes mellitus by suppressing neuroinflammation, apoptosis, and pyroptosis. **International Immunopharmacology**, [s. l.], v. 93, p. 107422, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107422>

ZHOU, Z.-D. *et al.* The roles of amyloid precursor protein (APP) in neurogenesis. **Cell Adhesion & Migration**, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 280–292, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.4161/cam.5.4.16986>.

ZONG, Y. *et al.* Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, [s. l.], v. 9, n. 1, 2024b. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01839-8>.

## ANEXO A - Cartas de aprovação do CEUA



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE PAMPA  
(Lei nº 11.940, de 11 de janeiro de 2009)



**CEUA**

Comissão de Ética no Uso de Animais

**Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação (PROPI)**

**COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA**

Fone: (55) 9913-0200. E-mail: [ceua@uni.pampa.edu.br](mailto:ceua@uni.pampa.edu.br)

---

## CERTIFICADO DE APROVAÇÃO DE PROTOCOLO PARA USO DE ANIMAIS EM PESQUISA

**Número de protocolo da CEUA:** 040/2019

**Título:** Avaliação do efeito de diferentes formulações nanotecnológicas frente as alterações neurocomportamentais e neuroquímicas em um modelo da doença de Alzheimer em roedores

**Data da aprovação:** 10/10/2019

**Período de vigência do projeto:** 02/01/2022

**Pesquisadores(a):** Simone Pinton

**Campus:** Uruguaiana

**Telefone:** (55) 99133-6520

**E-mail:** sipinton@gmail.com

CEUA

<b>Finalidade</b>	<input type="checkbox"/> Ensino <input checked="" type="checkbox"/> Pesquisa
<b>Espécie/Linhagem/Raça</b>	Ratos Wistar
<b>Nº de animais</b>	514
<b>Peso/Idade</b>	250-300 g/ 60 dias
<b>Sexo</b>	514 Machos
<b>Origem</b>	Biotério Central da Universidade Federal de Santa Maria ou Universidade Federal de Pelotas



**Prof. Dr. Vanusa Manfredini**  
Coordenadora CEUA/UNIPAMPA