



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA RITA ROLO DE MATOS

***Stress oxidativo e estratégias terapêuticas no contexto das doenças
neurodegenerativas***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação do
PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO

MARÇO/2020

Stress oxidativo e estratégias terapêuticas no contexto das doenças neurodegenerativas

Ana Rita Rolo de Matos¹ e Manuel Teixeira Marques Veríssimo^{1,2}

1- Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

2- Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Contactos

Morada: Pólo III da Universidade de Coimbra, Faculdade de Medicina, Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-548 Coimbra, Portugal.

Email: mtverissimo@gmail.com

Índice

Resumo	1
Abstract	2
Introdução	3
Métodos	6
Resultados e Discussão	7
1. Stress oxidativo	7
1.1 Função mitocondrial e dano oxidativo	9
1.1.1 Alterações na função mitocondrial e doenças neurodegenerativas	11
1.2 A importância da mitofagia	12
2. Fatores de risco para declínio cognitivo e demência e estratégias terapêuticas	14
Conclusão	18
Agradecimentos	20
Referências	21

Resumo

Alterações progressivas e irreversíveis na função neuronal com consequente morte celular são responsáveis por doenças como a doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington e Esclerose Lateral Amiotrófica. São vários os elementos fisiopatológicos comuns a estas doenças neurodegenerativas, contudo os mecanismos estão apenas parcialmente definidos. Diversos trabalhos têm demonstrado que a interação entre fatores genéticos e ambientais influencia o equilíbrio redox celular e o desenvolvimento de stress oxidativo, com consequente dano oxidativo em macromoléculas como ADN, lípidos e proteínas. As doenças neurodegenerativas também estão associadas a dano na função mitocondrial e diminuição do conteúdo em ATP, observação particularmente relevante dado o papel central da mitocôndria na produção de ATP. Contudo, a partir do metabolismo mitocondrial também se formam espécies reativas de oxigénio (ERO). Embora as ERO mitocondriais sejam importantes reguladores de vias de sinalização intracelular, quando a sua formação excessiva ou prolongada ultrapassa a capacidade de defesa antioxidante endógena, ocorre dano oxidativo. Dada a elevada atividade metabólica e o elevado conteúdo lipídico, o cérebro é bastante propenso ao stress oxidativo. Assim, foram desenvolvidas abordagens baseadas em antioxidantes com o objetivo de interromper o círculo vicioso entre a disfunção mitocondrial e a produção de ERO e, desta forma, melhorar os sintomas dos indivíduos afetados. No entanto, até agora os resultados sobre os antioxidantes como terapia ainda são discutíveis. O objetivo principal deste trabalho é discutir as alterações funcionais associadas ao stress oxidativo e doenças neurodegenerativas, assim como estratégias terapêuticas e mudanças no estilo de vida com maior probabilidade de controlo de riscos modificáveis, com consequente diminuição significativa no risco de desenvolver neurodegeneração.

Palavras chave: Doenças neurodegenerativas, cognição, stress oxidativo, mitocôndria, envelhecimento, antioxidante, estilo de vida.

Abstract

Progressive and irreversible changes in neuronal function with consequent cell death are responsible for diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis. There are several pathophysiological elements common to these neurodegenerative diseases, however the mechanisms are only partially defined. Several studies have shown that the interaction between genetic and environmental factors influences the cellular redox balance and the development of oxidative stress, with consequent oxidative damage in macromolecules such as DNA, lipids and proteins. Neurodegenerative diseases are also associated with impaired mitochondrial function and reduced ATP content. As it is the mitochondria that provide the bulk of energy of the cell, reactive oxygen species (ROS) are formed as a by-product of mitochondrial metabolism. Although mitochondrial ROS are key regulators of intracellular signaling pathways, excessive or prolonged ROS generation overwhelms the endogenous antioxidant defense capacity, resulting in oxidative damage. Given the high metabolic activity and the high lipid content, the brain is quite prone to oxidative stress. Therefore, strategies based in antioxidant supplementation have been suggested to ameliorate the symptoms of affected individuals and to tackle and halt the vicious cycle between mitochondria dysfunction and ROS generation. However, so far, the results regarding antioxidants as a therapy are still debatable. The main objective of this work is to discuss the functional changes associated with oxidative stress and neurodegenerative diseases, as well as therapeutic strategies and lifestyle alterations with a greater probability of controlling modifiable risks, with a consequent significant decrease in the risk of to develop neurodegeneration.

Keywords: Neurodegenerative diseases, cognition, oxidative stress, mitochondria, aging, antioxidant, lifestyle.

Introdução

O aumento significativo da esperança média de vida e a melhoria das condições socioeconómicas associada a uma mudança nas principais causas de doenças, têm contribuído para a incidência global crescente de doenças associadas ao envelhecimento. É sabido que a percentagem de populações classificadas como idosas aumentará drasticamente em quase todos os países nas próximas décadas. Durante o período entre 2018 e 2100, prevê-se que a percentagem da população em idade ativa diminua até 2100, sendo que as pessoas com 65 anos ou mais representarão 31,3 % da população da UE-28 até 2100, em comparação com 19,8 % em 2018 [1].

As doenças neurodegenerativas são um conjunto complexo de patologias de início tardio, dependentes da idade, caracterizadas clinicamente pela diminuição da função cognitiva e coordenação motora, movimentos discinéticos, alterações irreversíveis no comportamento e personalidade. São exemplos a doença de Parkinson (DP), doença de Alzheimer (DA), doença de Huntington (HD) e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). Dependendo da região afetada pela degeneração progressiva e/ou morte de neurónios são distintas as formas clínicas e os sintomas associados a estas patologias, sendo a presença de atrofia cerebral, emaranhados neurofibrilares, placas e agregados características patológicas da doença [2].

Com etiologia multifatorial, a interação entre suscetibilidade genética e fatores de risco ambientais tem sido apontada como fonte de influência para o desenvolvimento progressivo de alterações neurodegenerativas. De facto, a função cognitiva humana é influenciada por diversos fatores, incluindo genética, estilo de vida, nutrição, doença, trauma, exposição a xenobióticos, além do envelhecimento normal e patológico. A adoção de comportamentos promotores de saúde no início da meia-idade pode ser benéfica na redução da taxa de declínio cognitivo e do risco de demência [3], como foi demonstrado pela prática de atividade física e dieta equilibrada ao longo de 20 anos [4]. Fatores de risco modificáveis como sedentarismo, doenças cardiovasculares, obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2 podem ser reduzidos por adaptações no estilo de vida, como alterações na dieta, exercício aeróbio

controlado e tratamento farmacológico, resultando numa diminuição significativa no risco de um indivíduo desenvolver demência.

Como patologias associadas ao envelhecimento, na ausência de uma terapia eficaz, as doenças neurodegenerativas são especialmente críticas devido ao seu curso irreversível e encargos sócio-económicos. Desta forma, a clarificação dos mecanismos moleculares envolvidos pode indicar novos alvos terapêuticos assim como potenciais biomarcadores. Embora os eventos causais relacionados com o início das alterações neuronais e progressão da neurodegeneração não estejam ainda completamente esclarecidos, algumas alterações moleculares como processamento anormal de proteínas, formação de agregados de proteínas neurotóxicas e/ou corpos de inclusão, disfunção mitocondrial com consequente falha bioenergética, excitotoxicidade, stress oxidativo e neuroinflamação, foram identificados [2, 5]. Como células pós-mitóticas com elevada taxa metabólica, a função neuronal é dependente de sistemas eficientes de remoção de resíduos celulares como a degradação de proteínas pelo sistema ubiquitina-proteassoma ou a maquinaria autofágica. Diversos estudos sustentam que a disfunção destes sistemas e consequente acumulação de proteínas é evidente em diversas doenças neurodegenerativas como é evidenciado pelo peptído β -amilóide e proteína tau hiperfosforilada na doença de Alzheimer, corpos de Lewy contendo α -sinucleína na doença de Parkinson, huntingtina mutante na doença de Huntington [5].

A neurotoxicidade induzida por glutamato é também um fenómeno patogénico no desenvolvimento da neurodegeneração, envolvendo um influxo anormal de cálcio mediado principalmente pelos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato). Esta desregulação na concentração intracelular de cálcio resulta em danos no citoesqueleto por ativação de proteases, disfunção mitocondrial e aumento na formação de espécies reativas de oxigénio (ERO) [6].

Espécies reativas de nitrogénio e espécies reativas de oxigénio são essenciais para a normal função neuronal. A formação excessiva destas espécies, devido por exemplo à menor capacidade antioxidante no cérebro ou disfunção mitocondrial, com consequente oxidação de lípidos, proteínas e DNA, resulta em morte celular. Adicionalmente, o stress oxidativo induz a ativação de microglia e astrócitos, aumentando a formação de ERO com um consequente aumento da produção de mediadores pró-inflamatórios, resultando em stress oxidativo crónico e amplificação

do processo inflamatório [7,8]. Considerando o papel essencial do stress oxidativo na disfunção neuronal, tem havido um interesse crescente pelo desenvolvimento de terapêuticas antioxidantes que possam potenciar a capacidade do sistema antioxidante fisiológico.

Métodos

Foi feita uma pesquisa na base de dados da Medline (Pubmed) usando combinações dos termos *neurodegenerative diseases, brain, oxidative stress, aging, antioxidant e therapy*, incluindo artigos publicados nos últimos 5 anos e escritos nas línguas inglesa e portuguesa, com o resumo disponível. A partir da pesquisa, a seleção foi conduzida primeiro com base no título do artigo e numa segunda fase após leitura do resumo.

Com o objetivo de analisar com maior detalhe a evolução do estado da arte não foi imposto limite temporal relativamente aos artigos selecionados e foram também consultadas as referências listadas nos artigos recentes e relevantes obtidos pela pesquisa.

Resultados e discussão

1. Stress oxidativo

O cérebro caracteriza-se por uma demanda metabólica elevada, dependendo da fosforilação oxidativa para manter a carga energética. De facto, o cérebro usa 20% do oxigénio do organismo apesar de representar apenas 2% da massa corporal [9]. A consequência é o aumento da produção de espécies reativas.

Os radicais livres são subprodutos fisiológicos do metabolismo aeróbio, dependendo a homeostase celular de mecanismos antioxidantes que eliminem o excesso de radicais livres, e outros que reparem e/ou substituam as moléculas danificadas. Se por um lado a formação moderada de espécies reativas tem uma ação na sinalização celular, atuando como um fator protetor ao regular por exemplo o programa de biogénese mitocondrial e a capacidade antioxidante, uma falha nos sistemas antioxidantes resulta em stress oxidativo com consequente disfunção e morte celular [10,11]. Assim, o stress oxidativo é um fenómeno de autopropagação que ocorre quando os radicais livres formados não são adequadamente contrabalançados pelas defesas antioxidantes, existindo um equilíbrio delicado entre formação de radicais livres e a proteção ou dano cerebral. O sistema enzimático antioxidante inclui a superóxido dismutase (SOD), glioxalase, glutathione redutase, glutathione peroxidase e catalase (CAT), enquanto que o sistema não-enzimático inclui a glutathione (GSH) e compostos antioxidantes de origem dietética como ácido ascórbico, α -tocoferol e compostos fenólicos [7,8].

A acumulação de danos oxidativos é um mecanismo essencial no processo de envelhecimento, causando alterações na arquitetura celular e contribuindo para a perda da homeostase neuronal e o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas [7]. As espécies reativas podem levar à permeabilização da barreira hematoencefálica, facilitando o contacto com toxinas e células inflamatórias [12]. A suscetibilidade ao stress oxidativo é variável dependendo da população neuronal, sendo mais elevada por exemplo em células do hipocampo e da amígdala, regiões implicadas em alterações funcionais associadas ao envelhecimento [13]. Por exemplo

no cérebro de doentes de Parkinson foi detetado, particularmente na substância negra, um aumento da atividade da SOD [14] e redução acentuada dos níveis de GSH [15].

Para além da elevada taxa de metabolismo oxidativo, baixa capacidade regenerativa e defesas antioxidantes relativamente baixas, o elevado conteúdo lipídico torna o cérebro um alvo fácil do dano oxidativo [13]. O dano lipídico resulta na perda da integridade da membrana celular com conseqüente aumento da permeabilidade a iões tais como o cálcio, resultando em excitotoxicidade. Na substância negra do cérebro post mortem de indivíduos com DP foram detetados marcadores de peroxidação lipídica como 4-hidroxinonal [16], assim como 8-hidroxi-2-desoxiguanosina e 8-hidroxi-2-desoxiguanosina, indicadores de dano oxidativo no ADN [17].

Para além da cadeia mitocondrial de transporte de eletrões, atividades enzimáticas no retículo endoplasmático, microssomas e peroxissomas, atividade de enzimas da família NOX (NADPH oxidases ligadas à membrana) e óxido nítrico sintases resultam na formação de espécies reativas, assim como em resposta a invasões bacterianas, citocinas e xenobióticos [18]. Embora o óxido nítrico seja uma espécie reativa, ele pode interagir diretamente com o superóxido para formar peroxinitrito, um composto altamente reativo e um dos principais oxidantes endógenos do ADN. Há também um papel etiológico para o metabolismo de dopamina na morte neuronal. A degradação da dopamina pode ocorrer espontaneamente, na presença de ferro, ou enzimaticamente, através da enzima MAO-B, com formação do anião superóxido e peróxido de hidrogénio [19]. Várias regiões do cérebro como substância negra, núcleo caudado e putamen apresentam concentrações elevadas de ferro, tendo sido já detetada a presença de concentrações anormalmente elevadas deste metal na DP, particularmente na substância negra [20]. Desta forma, devido à autooxidação de dopamina, os neurónios dopaminérgicos são mais sensíveis ao stress oxidativo.

A relação de causa-efeito entre stress oxidativo e agregados proteicos não é ainda clara. Enquanto que o stress oxidativo devido por exemplo ao envelhecimento pode resultar na acumulação progressiva de proteínas oxidadas [21,22], há também indicação de que a β -amilóide estimula a formação de ERO assim como a α -sinucleína [23,24].

1.1 Função mitocondrial e dano oxidativo

Os neurónios são uma população celular muito especializada com elevada dependência em adenosina trifosfato (ATP), existindo uma boa correlação entre declínio cognitivo, alterações mitocondriais e hipometabolismo cerebral [8,9]. A neurotransmissão é um processo dependente de ATP em várias etapas, incluindo a manutenção de gradientes iónicos, alterações na concentração intracelular de cálcio, bem como na reciclagem vesículas sinápticas. Qualquer disrupção na função mitocondrial pode levar a uma grave deficiência energética, assim como no aumento de ERO. Nos últimos anos, têm surgido evidências do papel ativo da mitocôndria na migração celular, formação de sinapses, envelhecimento e epigenética, com consequente envolvimento em diversas patologias como as doenças neurodegenerativas [25,26].

A população mitocondrial sofre transformações plásticas indicadoras do estatuto de organelo altamente dinâmico. O comprimento, a forma, o tamanho e o número de mitocôndrias são controlados por eventos de fusão, essenciais para manter a morfologia geral da população mitocondrial, assim como a sua função [27]. As mitocôndrias são particularmente abundantes em tecidos com requisitos energéticos significativos, nomeadamente nos músculos cardíaco e esquelético, fígado, rim e neurónios [28]. Para além da síntese de ATP, formação e eliminação de ERO, a mitocôndria está envolvida na morte celular programada e homeostase do cálcio citosólico, em conjunto com o retículo endoplasmático [29]. A maior parte do ATP produzido durante o metabolismo aeróbio da glicose ocorre na fosforilação oxidativa, composta por complexos respiratórios transportadores de eletrões e pela F1FO-ATP sintase. O processo inicia-se com dadores de eletrões como o NADH a partir de processos catabólicos, como glicólise, oxidação de ácidos gordos e ciclo do ácido tricarbóxico.

A mitocôndria é o principal local de formação de ERO celulares com aproximadamente 1-3% do consumo de oxigénio a ser convertido em EROs [30]. As ERO são formadas em particular nos complexos I e III da cadeia transportadora de eletrões, ocorrendo a redução parcial do oxigénio a anião superóxido, a ERO

predominante na mitocôndria. Adicionalmente, sistemas enzimáticos como as enzimas α -cetoglutarato desidrogenase e aconitase formam anião superóxido [31].

Sob condições fisiológicas, os níveis endógenos de ERO são controlados por enzimas antioxidantes como SOD, CAT e glutathione peroxidase (GPX). Por exemplo, a inativação do anião superóxido em peróxido de hidrogênio (H_2O_2) ocorre por dismutação espontânea ou catalisada pela SOD. Por sua vez, o H_2O_2 pode difundir-se através das membranas e ser convertido em água e oxigênio molecular por CAT, GPX e tioredoxina. Quando não metabolizado, na presença de íons metálicos, o H_2O_2 pode ser transformado pela reação de Fenton em radical hidroxilo, altamente reativo. A mitocôndria também apresenta antioxidantes não enzimáticos como ácido ascórbico, α -tocoferol, β -caroteno, GSH e compostos fenólicos [30].

Apesar das defesas antioxidantes, a formação excessiva de ERO pode ultrapassar esta capacidade endógena para além do nível fisiológico e resultar na acumulação de dano oxidativo e consequente lesão celular. Os fatores desencadeadores de stress oxidativo podem ser diversos, oscilando entre defeitos genéticos hereditários ou adquiridos (mutações), fatores ambientais (radiação ou toxinas) a flutuações metabólicas [30]. Essas circunstâncias desencadeiam a formação abrupta de ERO que favorece um círculo vicioso, uma vez que o stress oxidativo agrava a produção de ERO devido aos danos oxidativos no ADN, proteínas e lípidos [32]. Uma vez que a mitocôndria representa uma das principais fontes de ERO, as lesões oxidativas diretas resultam na perda progressiva da função mitocondrial. A mitocôndria contém o seu próprio genoma que não é protegido por histonas sendo a taxa de mutação superior à do ADN nuclear. Essa proximidade torna as várias cópias do ADN sensível à exposição a ERO e mutações. Danos não reparados no ADN mitocondrial e cadeia respiratória mitocondrial, peroxidação de fosfolípidos mitocondriais e perturbação da homeostase mitocondrial do cálcio são alguns dos eventos que promovem a disfunção mitocondrial [32].

1.1.1 Alterações na função mitocondrial e doenças neurodegenerativas

A disfunção mitocondrial tem sido consistentemente reconhecida como um importante fator na patogénese das doenças neurodegenerativas, com a contribuição da formação de ERO, mutações no ADN mitocondrial, depleção de ATP, desregulação de cálcio e indução de apoptose com ativação de caspases [32]. Apesar da resposta típica inicial ao dano no ADN mitocondrial ser o aumento do número de cópias, esta replicação compensatória não se observa em no cérebro de DP [33,34]. Foram detetados no ADN mitocondrial em cérebros de indivíduos idosos, altos níveis de mutações induzidas por stress oxidativo, assim como em cérebros de doentes de Parkinson e Alzheimer [34-36].

A disfunção mitocondrial afeta globalmente o metabolismo tendo sido detetada uma diminuição na captação de glicose na DA, bem correlacionada com o declínio cognitivo [37,38]. Adicionalmente, a redução dos níveis de proteína GLUT1 (transportador de glicose nos astrócitos) e de GLUT3 (transportador de glicose nos neurónios) na DA também parecem contribuir para o hipometabolismo e neurodegeneração [39]. Além disso, alterações no número e morfologia mitocondriais, assim como alterações na bioenergética são alterações mitocondriais sistémicas identificadas na doença de Alzheimer [40].

A acumulação de β -amilóide causa disfunção mitocondrial na DA. β -amilóide inibe a atividade do complexo mitocondrial II e IV, levando à diminuição dos níveis de ATP e ao aumento na formação de ERO [41]. β -amilóide e a proteína precursora de amilóide alteram a homeostase de cálcio mitocondrial e consequentemente aumentam a permeabilidade mitocondrial e a libertação de citocromo c, induzindo apoptose [42,43]. Também na DH são várias as evidências que sugerem que a Htt mutante pode danificar a mitocôndria, diminuindo o metabolismo energético, causando stress oxidativo e libertação de fatores pró-apoptóticos. Alterações como a inibição da atividade do complexo II da mitocôndria, alteração da permeabilidade mitocondrial e aumento da libertação de citocromo c foram demonstradas [44-46]. Adicionalmente, a proteína precursora de amilóide altera a expressão de PGC-1 α (coactivador 1-alfa do recetor ativado por proliferadores de peroxisomas), um coativador transcricional regulador da biogénese mitocondrial [47].

A proteína Htt mutante também se liga diretamente ao PGC-1 α com consequente diminuição da expressão de genes mitocondriais [48].

Mutações em diversos genes que codificam para proteínas que afetam a homeostase mitocondrial, tais como α -sinucleína, parkina (ubiquitina ligase E3), e PINK1 (cinase induzida por PTEN) são mutações altamente penetrantes que resultam em formas monogénicas raras da DP, caracterizadas por disfunção mitocondrial, dano oxidativo e apoptose [49]. Diminuição no conteúdo e atividade do complexo I da cadeia transportadora de elétrons foi detetada na DP [50,51]. Evidências epidemiológicas têm sugerido a associação entre a exposição a pesticidas, como o paraquato (inibidores do complexo I da cadeia transportadora de elétrons) e o aumento do risco de desenvolvimento de DP [52]. Toxinas mitocondriais como rotenona e MPTP inibem a atividade do complexo I mitocondrial e induzem alterações na estrutura mitocondrial de neurónios dopaminérgicos [53,54].

1.2 A importância da mitofagia

Defeitos no controlo de qualidade mitocondrial são também apontados como eventos envolvidos na neurodegeneração. A autofagia é um processo catabólico no qual o conteúdo celular, incluindo proteínas, lípidos e organelos, são degradados por enzimas lisossómicas. Na maioria das circunstâncias, este processo sustenta a homeostase celular uma vez que a sua ação constitutiva e seletiva, protege as células removendo constituintes potencialmente perigosos, como agregados de proteínas e mitocôndrias disfuncionais. Permite também a adaptação celular a condições de stress como por exemplo a ausência de nutrientes, possibilitando a reciclagem de metabolitos e fontes de energia em momentos críticos [55]. Diversos trabalhos sugerem também que a desregulação do processo autofágico é crítica para o envelhecimento e neurodegeneração. Vacúolos autofágicos imaturos foram observados na DA [56], assim como uma diminuição na expressão de beclina-1 (proteína relacionada com a autofagia) numa fase precoce da doença, sugerindo a sua ação crítica no desenvolvimento da patologia [57]. Como a redução da atividade autofágica resulta na acumulação de proteínas tóxicas, o potencial terapêutico de compostos ativadores de autofagia tem sido abordado como estratégia para degradar

os agregados nos estadios iniciais da patologia e atrasar o desenvolvimento da neurodegeneração [58].

A mitofagia é a autofagia seletiva de mitocôndrias danificadas ou disfuncionais. Uma via mitofágica bem estabelecida é regulada pelo potencial de membrana mitocondrial e interação entre PINK1 e parkina. Em mitocôndrias funcionais, a PINK1 é importada continuamente através das membranas mitocondrial externa e interna e clivada por peptidases de processamento mitocondrial [59]. Nessa situação, a Parkina é mantida no citosol na forma inativa, sem associação estável com a mitocôndria. Após disfunção mitocondrial e despolarização, os níveis de PINK1 aumentam na superfície mitocondrial, ocorrendo estabilização de PINK1 na membrana externa das mitocôndrias disfuncionais, interação com Parkina e recrutamento de p62, desencadeando a eliminação por mitofagia [60]. Mutações em PINK1 e parkina alteram os ciclos de fusão e fissão mitocondrial, afetando a dinâmica, a morfologia e resultando na acumulação de mitocôndrias danificadas. Várias mutações genéticas, incluindo PINK1, parkin, LRRK2 (cinase 2 rica em leucina) e α -sinucleína, envolvem genes associados com a função mitocondrial e a mitofagia e estão relacionadas com a DP [61]. Por exemplo, mutações em LRRK2 e parkina são responsáveis pelas formas herdadas dominantes e recessivas mais frequentes da DP, respectivamente. A acumulação de β -amilóide é acompanhada por alterações na fissão/fusão mitocondriais e redução da biogénese e mitofagia [62]. Enquanto o hipocampo na DA contém neurónios com deficiência em citocromo oxidase (COX), há trabalhos que também observam aumentos em COX e no ADN mitocondrial o que pode refletir degradação mitocondrial deficiente, com acumulação de componentes mitocondriais [63,64]. Em modelos animais de DA, PINK1 parece aumentar a patologia amilóide por perturbação da mitofagia, enquanto a sobre-expressão de PINK1 aumenta a mitofagia e reduz as placas β -amilóides [65]. Também na DH há alterações na mitofagia. Foi observado que a Htt mutante promove a acumulação de mitocôndrias disfuncionais ao inibir a formação de complexos proteicos necessários para a execução da mitofagia [66].

2. Fatores de risco para declínio cognitivo e demência e estratégias terapêuticas

Nos últimos anos houve um progresso considerável na compreensão dos processos de morte celular associados às doenças neurodegenerativas, permitindo o desenho de novas estratégias terapêuticas. Contudo, não existe ainda um tratamento eficaz. Desta forma são relevantes os tratamentos sintomáticos e também abordagens que tentam melhorar a qualidade de vida dos doentes. Existem algumas vantagens para estas doenças como tratamentos dopaminérgicos para DP e distúrbios do movimento, inibidores da colinesterase para distúrbios cognitivos, medicamentos antipsicóticos para sintomas comportamentais e psicológicos da demência, analgésicos para dor e até o uso de estimulação cerebral profunda para parar tremores e distúrbios refratários dos movimentos [67]. Compostos imunomoduladores têm sido também positivos em doentes com sinais clínicos de DP ou mesmo tendo uma ação profilática em indivíduos com risco elevado de desenvolver a doença [68]. Adicionalmente, alguns imunomoduladores têm uma ação anti-inflamatória e diminuem o stress oxidativo, reduzindo a formação de produtos de peroxidação lipídica [68].

Embora atualmente não existam tratamentos preventivos, diversos trabalhos sugerem que mudanças no estilo de vida podem ser feitas em qualquer idade para reduzir o risco de desenvolver alterações neurodegenerativas ou numa fase inicial destas alterações proteger o cérebro de danos irreversíveis. Exemplos de opções de estilo de vida que podem ajudar a reduzir o risco de doença neurodegenerativa incluem atividade física regular, dieta saudável, padrão de sono regular e treino cognitivo [69].

Alterações na duração e qualidade do sono são observadas frequentemente em adultos idosos, sendo recomendado que os adultos tenham sete horas ou mais de sono por noite. Estas alterações podem afetar o desempenho cognitivo e assim influenciar o desenvolvimento de certos tipos de demência [70]. A melatonina, que tem efeitos conhecidos no tratamento de perturbações do sono, tem ação neuroprotetora na DA e DP, diminuindo a inflamação e acumulação de agregados proteicos [71]. Também o treino cognitivo para funções executivas pode ajudar a manter a função cerebral e reduzir o risco de doença neurodegenerativa. O aumento

de atividade cognitiva foi associado a uma redução de 50% no risco de desenvolver demência 4 a 5 anos seguintes, bem como a um atraso no aparecimento dos sintomas em indivíduos que desenvolvem demência [72]. A atividade cognitiva pode incluir atividades de lazer (por exemplo, xadrez, palavras cruzadas, usar um computador, tocar um instrumento) e desempenho educacional avançado.

Os efeitos benéficos do exercício físico foram relatados na DA, DP e DH. Uma revisão sistemática constatou que a atividade física de baixa intensidade, como a realização de caminhadas, está associada a um risco reduzido de demência e DA [73]. Tem sido sugerido que o exercício físico pode aumentar fatores neurotróficos, conectividade sináptica e reduzir a perda de neurónios dopaminérgicos, resultando na recuperação da função motora na DP, diminuição da inflamação e disfunção mitocondrial [74,75]. Esses resultados indicam que o exercício físico leva à recuperação da função motora, reduzindo os níveis de α -sinucleína, por mecanismos ainda desconhecidos. Adicionalmente, a prática de exercício físico como atividade preventiva relativamente à neurodegeneração, pode envolver os efeitos benéficos na função cardiovascular e estimulação do fluxo sanguíneo cerebral, efeitos anti-inflamatórios e benefícios em doenças como obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2.

A síndrome metabólica (tolerância diminuída à glicose, obesidade abdominal ou central, hipertensão e hipertrigliceridemia) e diabetes *mellitus* tipo 2 podem ser responsáveis por um risco aumentado de sofrer declínio cognitivo relacionado com a idade, demência vascular e DA. Um trabalho que acompanhou mais de 1.400 indivíduos por mais de duas décadas demonstrou um aumento em cerca de 2 vezes do risco de declínio cognitivo em indivíduos de meia idade com excesso de peso e alterações na pressão arterial, risco que aumentou para 6,2 vezes com a combinação dos fatores [76]. Produtos finais de glicação avançada (AGEs) desempenham um papel na disfunção neuronal associado à diabetes *mellitus*, sendo que a hiperglicemia aumenta a formação de AGEs que se acumulam com a idade [77]. Fármacos antidiabéticos da família das tiazolidinedionas como a rosiglitazona diminuem a neurotoxicidade mediada por AGEs e melhoram a cognição em modelos animais e doentes com DA [78].

O jejum intermitente é uma prática popular associada com perda de peso que requer comer apenas por um número definido de horas do dia. O jejum intermitente

pode ter outros benefícios para a saúde, além da perda de peso, na medida em que parece induzir respostas adaptativas no cérebro que diminuem a inflamação [79]. Também a restrição calórica pode ter efeitos neuroprotetores através da modulação da neurogênese e da plasticidade sináptica, como se verificou num modelo transgênico de DA em que 30% de restrição calórica durante 4 meses diminuiu significativamente a atrofia do hipocampo e ativação da caspase-3 [80].

Tendo em conta os efeitos benéficos dos antioxidantes e conhecido o papel crítico do stress oxidativo na disfunção neuronal, tem havido um interesse crescente pelo desenvolvimento de terapêuticas antioxidantes com o potencial de aumentar a capacidade de resposta do sistema defensivo fisiológico. Uma estratégia é um padrão alimentar saudável rica em compostos com ação antioxidante como vitaminas A, E e C, flavonóides, ácidos fenólicos e carotenóides [81]. Numerosos estudos epidemiológicos indicam que a ingestão a longo prazo de uma dieta mediterrânea se correlaciona com uma melhor cognição em populações idosas e menor risco de demência [82]. Vários antioxidantes, com capacidade para atravessarem a barreira hematoencefálica, como vitamina E e C, são conhecidos pela eficácia contra a morte neuronal mediada por stress oxidativo e demência. Apesar de estudos *in vitro* e em modelos animais apontarem para o potencial neuroprotetor da vitamina E [83], alguns estudos clínicos não suportaram este potencial na prevenção da demência [84]. No entanto, um estudo clínico mostrou que a administração de suplementos de vitamina C e/ou E resultou numa diminuição do risco de declínio cognitivo em pessoas com mais de 65 anos [85]. Os flavonóides são uma vasta família de compostos polifenólicos presentes em frutas, vegetais, cacau e bebidas como vinho e chá. A sua ação neuroprotetora envolve a capacidade antioxidante (síntese de glutathione e aumento do conteúdo em proteínas antioxidantes) e inibição da morte por apoptose [86]. Particularmente, o papel da cafeína no declínio cognitivo e na demência na vida adulta foi analisado numa revisão sistemática evidenciando uma potencial correlação entre o consumo moderado de café ou bebidas ricas em cafeína com uma redução no declínio cognitivo [87]. Além disso, vários trabalhos também evidenciam que a ingestão de alimentos ricos em flavonóides aumenta a perfusão sanguínea cerebral, resultando em melhorias agudas na cognição e aumento nos marcadores de plasticidade sináptica em estudos com animais [88]. Antioxidantes não flavonóides

como a curcumina são também neuroprotetores. Num modelo transgênico da DA a curcumina inibiu a neuroinflamação, preveniu a evolução de agregados amilóides e hiperfosforilação de tau, assim como as alterações na memória [89]. A co-administração de curcumina e melatonina, que também tem ação antioxidante, num modelo transgênico de DA, diminuiu a inflamação e alterações sinápticas, a acumulação amilóide no hipocampo e córtex, e induziu aumento dos níveis dos complexos I, II e IV da cadeia transportadora de elétrons [90].

A investigação focada na terapia antioxidante tem abordado o estudo de moléculas com capacidade antioxidante direcionadas à mitocôndria, com capacidade para atravessarem a dupla membrana mitocondrial e eliminarem as ERO formadas como consequência da função mitocondrial, prevenindo a progressão de doenças neurodegenerativas. Os efeitos de MitoQ, um composto com um catião lipofílico conjugado com uma quinona antioxidante, foi avaliado num ensaio clínico para a DP, não tendo sido observado qualquer benefício em termos de progressão de DP comparando placebo e MitoQ nenhuma diferença entre MitoQ e placebo em qualquer medida da progressão da DP [91].

Conclusão

A ausência de estratégias estabelecidas para a prevenção e tratamento de doenças neurodegenerativas requer um estudo aprofundado das causas da neurodegeneração. Dado o envolvimento do stress oxidativo no aparecimento de alterações neurodegenerativas devido à elevada atividade metabólica do cérebro, estratégias terapêuticas que possam neutralizar a ação de espécies oxidantes são promissoras. Apesar do organismo possuir um mecanismo de defesa antioxidante que visa impedir a reação entre radicais livres e compostos biológicos, a compostos como antioxidantes da dieta têm um potencial preventivo no desenvolvimento de alterações neuronais. Também mudanças no estilo de vida podem ser feitas em qualquer idade para ajudar a otimizar a função cognitiva e prevenir condições neurodegenerativas incluindo atividade física regular, dieta saudável, padrões de sono regulares e participação em atividades de estimulação cognitiva (Figura 1).

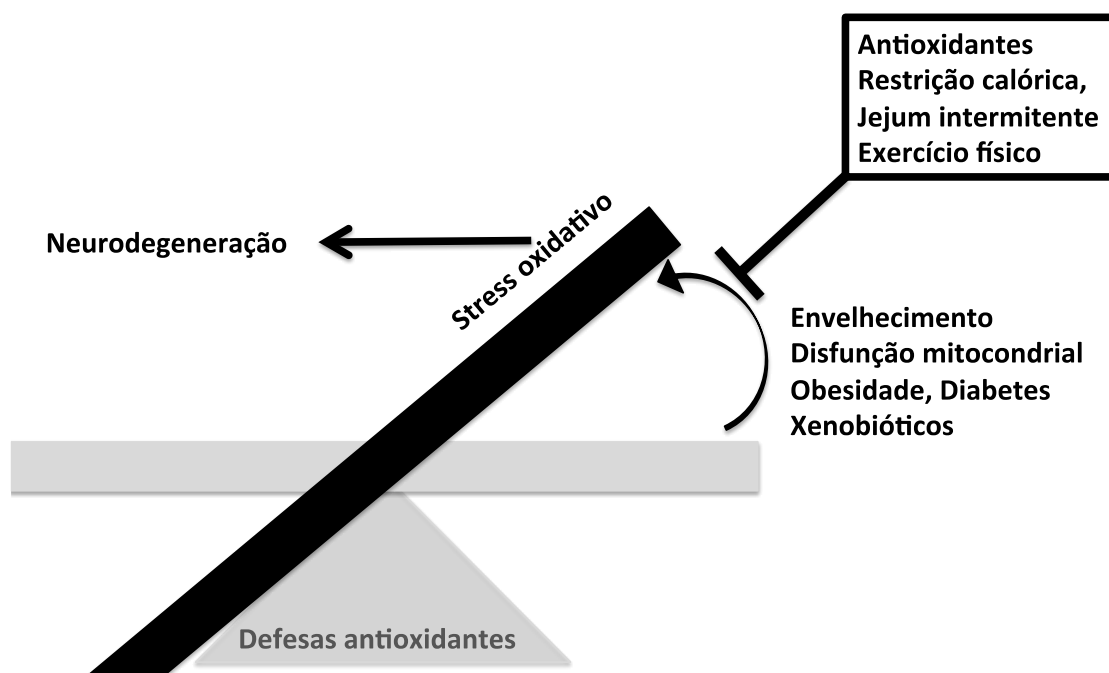


Figura 1 – Stress oxidativo e doenças neurodegenerativas. Como consequência do envelhecimento, patologias metabólicas como obesidade e diabetes, ação de xenobióticos ou alterações em genes mitocondriais, ocorre disfunção mitocondrial com consequente aumento na formação de ERO, ultrapassando as defesas

antioxidantes. Alterações no estilo de vida que podem diminuir o risco de desenvolver doenças neurodegenerativas e prevenir o desenvolvimento de stress oxidativo englobam a prática de exercício físico, dietas equilibradas ricas em compostos com ação antioxidante assim como a prática de restrição calórica.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo, por todo o conhecimento transmitido, apoio, incentivo e disponibilidade demonstrada no decorrer da realização deste trabalho. Aos meus pais, demais familiares e amigos, pelo apoio incondicional ao longo do meu percurso académico.

Referências

1. Comissão Europeia e Eurostat, 2019(https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Population_structure_and_ageing/pt)
2. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9:a028035.
3. Clare L, Wu YT, Teale JC, MacLeod C, Matthews F, Brayne C, Woods B; CFAS-Wales study team. Potentially modifiable lifestyle factors, cognitive reserve, and cognitive function in later life: A cross-sectional study. *PLoS Med.* 2017 Mar 21;14:e1002259.
4. Cadar D, Pikhart H, Mishra G, Stephen A, Kuh D, Richards M. The role of lifestyle behaviors on 20-year cognitive decline. *J Aging Res.* 2012;2012:304014.
5. Fricker M, Tolkovsky AM, Borutaite V, Coleman M, Brown GC. Neuronal Cell Death. *Physiol Rev.* 2018;98:813-80.
6. Liu J, Chang L, Song Y, Li H, Wu Y. The Role of NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2019;13:43.
7. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, Squadrito F, Altavilla D, Bitto A. Oxidative stress: Harms and benefits for human health. *Oxidative Med Cell Longev.* 2017;2017:13.
8. Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurol. Res.* 2017, 39, 73–82.
9. Watts ME, Pocock R, Claudianos C. Brain Energy and Oxygen Metabolism: Emerging Role in Normal Function and Disease. *Front Mol Neurosci.* 2018; 11:216.
10. Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol.* 2014;24:R453-62.
11. Gureev AP, Shaforostova EA, Popov VN. Regulation of Mitochondrial Biogenesis as a Way for Active Longevity: Interaction Between the Nrf2 and PGC-1 α Signaling Pathways. *Front Genet.* 2019;10:435.

12. Enciu AM, Gherghiceanu M, Popescu BO. Triggers and effectors of oxidative stress at blood-brain barrier level: relevance for brain ageing and neurodegeneration. *Oxid Med Cell Longev*. 2013:297512.
13. Copley JN, Fiorello ML, Bailey DM. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. *Redox Biol*. 2018;15:490-503.
14. Saggiu H, Cooksey J, Dexter D, Wells FR, Lees A, Jenner P, Marsden CD. A selective increase in particulate superoxide dismutase activity in parkinsonian substantia nigra. *J Neurochem* 1989;53:692-7.
15. Jenner P, Dexter DT, Sian J, Schapira AH, Marsden CD. Oxidative stress as a cause of nigral cell death in Parkinson's disease and incidental Lewy body disease. The Royal Kings and Queens Parkinson's Disease Research Group. *Ann Neurol*. 1992;32 Suppl:S82-7.
16. Yoritaka A, Hattori N, Uchida K, Tanaka M, Stadtman ER, Mizuno Y. Immunohistochemical detection of 4-hydroxynonenal protein adducts in Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:2696–2701.
17. Alam ZI, Jenner A, Daniel SE, Lees AJ, Cairns N, Marsden CD, Jenner P, Halliwell B. Oxidative DNA damage in the parkinsonian brain: an apparent selective increase in 8-hydroxyguanine levels in substantia nigra. *J Neurochem*. 1997;69:1196–1203.
18. Salim S. Oxidative Stress and the Central Nervous System. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;360:201-5.
19. Arreguin S, Nelson P, Padway S, Shirazi M, Pierpont C. Dopamine complexes of iron in the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *J Inorg Biochem*. 2009;103:87-93.
20. Riederer P, Sofic E, Rausch WD, Schmidt B, Reynolds GP, Jellinger K, et al. Transition metals, ferritin, glutathione, and ascorbic acid in parkinsonian brains. *J Neurochem*. 1989;52:515-20.
21. Tramutola A, Lanzillotta C, Perluigi M, Butterfield DA. Oxidative stress, protein modification and alzheimer disease. *Brain Res Bull*. 2017, 133, 88–96.
22. Floor E, Wetzel MG. Increased protein oxidation in human substantia nigra pars compacta in comparison with basal ganglia and prefrontal cortex

- measured with an improved dinitrophenylhydrazine assay. *J Neurochem.* 1998;70:268–75.
23. Cha MY, Han SH, Son SM, Hong HS, Choi YJ, Byun J, Mook-Jung I. Mitochondria-specific accumulation of amyloid β induces mitochondrial dysfunction leading to apoptotic cell death. *PLoS One.* 2012;7:e34929.
 24. Luth ES, Stavrovskaya IG, Bartels T, Kristal BS, Selkoe DJ. Soluble, prefibrillar alpha-synuclein oligomers promote complex I-dependent, Ca^{2+} -induced mitochondrial dysfunction. *J Biol Chem.* 2014; 289:21490–507.
 25. Mattson MP, Gleichmann M, Cheng A. Mitochondria in neuroplasticity and neurological disorders. *Neuron.* 2008;60:748-66.
 26. Devine MJ, Kittler JT. Mitochondria at the neuronal presynapse in health and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2018;19:63-80.
 27. Campello S, Scorrano L. Mitochondrial shape changes: orchestrating cell pathophysiology. *EMBO Reports.* 2010; 11:678–84.
 28. Benson Ham HP, Raju R. Mitochondrial function in hypoxic ischemic injury and influence of aging. *Prog Neurobiol.* 2017; 157: 92–116.
 29. Herst PM, Rowe MR, Carson GM, Berridge MV. Functional Mitochondria in Health and Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:296.
 30. Andreyev AY, Kushnareva YE, Starkov AA. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species. *Biochemistry (Moscow).* 2005; 70:200–14.
 31. Adam-Vizi V. Production of reactive oxygen species in brain mitochondria: contribution by electron transport chain and non-electron transport chain sources. *Antioxid Redox Signal.* 2005;7:1140-9.
 32. Guo C, Sun L, Chen X, Zhang D. Oxidative stress, mitochondrial damage and neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res.* 2013;8:2003-14.
 33. Dölle C, Flønes I, Nido GS, Miletic H, Osuagwu N, Kristoffersen S, et al. Defective mitochondrial DNA homeostasis in the substantia nigra in Parkinson disease. *Nat Commun.* 2016;7:13548.
 34. Arthur CR, Morton SL, Dunham LD, Keeney PM, Bennett JP Jr. Parkinson's disease brain mitochondria have impaired respirasome assembly, age-related increases in distribution of oxidative damage to mtDNA and no differences in heteroplasmic mtDNA mutation abundance. *Mol Neurodegener.* 2009;4:37.

35. Mecocci P, MacGarvey U, Beal MF. Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1994;36:747-51.
36. Wang J, Xiong S, Xie C, Markesbery WR, Lovell MA. Increased oxidative damage in nuclear and mitochondrial DNA in Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2005;93:953-62.
37. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1997; 42:85-94.
38. Mosconi L. Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005; 32:486-510.
39. Fan Ding, Jia Yao, Jamaica R. Rettberg, Shuhua Chen, Roberta Diaz Brinton. Early Decline in Glucose Transport and Metabolism Precedes Shift to Ketogenic System in Female Aging and Alzheimer's Mouse Brain: Implication for Bioenergetic Intervention. *PLoS One*. 2013; 8: e79977.
40. Perez Ortiz JM, Swerdlow RH. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: Role in pathogenesis and novel therapeutic opportunities. *Br J Pharmacol* 2019;176:3489-507.
41. Rhein V, Song X, Wiesner A, Ittner LM, Baysang G, Meier F, et al. Amyloid-beta and tau synergistically impair the oxidative phosphorylation system in triple transgenic Alzheimer's disease mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:20057–62.
42. Cha MY, Han SH, Son SM, Hong HS, Choi YJ, Byun J, Mook-Jung I. Mitochondria-specific accumulation of amyloid β induces mitochondrial dysfunction leading to apoptotic cell death. *PLoS One*. 2012;7:e34929.
43. Calvo-Rodriguez M, Hernando-Perez E, Nuñez L, Villalobos C. Amyloid β Oligomers Increase ER-Mitochondria Ca^{2+} Cross Talk in Young Hippocampal Neurons and Exacerbate Aging-Induced Intracellular Ca^{2+} Remodeling. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:22.
44. Gu M, Gash MT, Mann VM, Javoy-Agid F, Cooper JM, Schapira AH. Mitochondrial defect in Huntington's disease caudate nucleus. *Ann Neurol*. 1996;39:385-9.

45. Browne SE, Bowling AC, MacGarvey U, Baik MJ, Berger SC, Muqit MM, et al. Oxidative damage and metabolic dysfunction in Huntington's disease: selective vulnerability of the basal ganglia. *Ann Neurol*. 1997;41:646–53.
46. Gellerich FN, Gizatullina Z, Nguyen HP, Trumbeckaite S, Vielhaber S, Seppet E, et al. Impaired regulation of brain mitochondria by extramitochondrial Ca²⁺ in transgenic Huntington disease rats. *J Biol Chem*. 2008;283:30715-24.
47. Robinson A, Grösgen S, Mett J, Zimmer VC, Haupenthal VJ, Hundsdörfer B, Stahlmann CP, Slobodskoy Y, Müller UC, Hartmann T, Stein R, Grimm MO. Upregulation of PGC-1 α expression by Alzheimer's disease-associated pathway: presenilin 1/amyloid precursor protein (APP)/intracellular domain of APP. *Aging Cell*. 2014;13:263-72.
48. Cui L, Jeong H, Borovecki F, Parkhurst CN, Tanese N, Krainc D. Transcriptional repression of PGC-1 α by mutant huntingtin leads to mitochondrial dysfunction and neurodegeneration. *Cell* 2006;127:59–69.
49. Abou-Sleiman PM, Muqit MM, Wood NW. Expanding insights of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:207–219.
50. Parker Jr WD, Parks JK, Swerdlow RH. Complex I deficiency in Parkinson's disease frontal cortex. *Brain Res* 2008;1189:215–8.
51. Haas RH, Nasirian F, Nakano K, Ward D, Pay M, Hill R, Shults CW. Low platelet mitochondrial complex I and complex II/III activity in early untreated Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995;37:714-22.
52. Freire C, Koifman S. Pesticide exposure and Parkinson's disease: epidemiological evidence of association. *Neurotoxicology*. 2012;33:947-71.
53. Choi WS, Palmiter RD, Xia Z. Loss of mitochondrial complex I activity potentiates dopamine neuron death induced by microtubule dysfunction in a Parkinson's disease model. *J Cell Biol*. 2011;192:873-82.
54. Park J, Seo J, Won J, Yeo HG, Ahn YJ, Kim K, et al. Abnormal Mitochondria in a Non-human Primate Model of MPTP-induced Parkinson's Disease: Drp1 and CDK5/p25 Signaling. *Exp Neurobiol*. 2019;28:414-24.
55. Eskelinen EL. Autophagy: Supporting cellular and organismal homeostasis by self-eating. *Int J Biochem Cell Biol* 2019;111:1-10.

56. Nixon RA, Wegiel J, Kumar A, Yu WH, Peterhoff C, Cataldo A, Cuervo AM. Extensive involvement of autophagy in Alzheimer disease: an immunoelectron microscopy study. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64:113-22.
57. Pickford F, Masliah E, Britschgi M, Lucin K, Narasimhan R, Jaeger PA, et al. The autophagy-related protein beclin 1 shows reduced expression in early Alzheimer disease and regulates amyloid beta accumulation in mice. *J Clin Invest*. 2008;118:2190-9.
58. Corti O, Blomgren K, Poletti A, Beart PM. Autophagy in neurodegeneration: New insights underpinning therapy for neurological diseases. *J Neurochem*. 2020;9:e15002.
59. Kawajiri S, Saiki S, Sato S, Sato F, Hatano T, Eguchi H, Hattori N. PINK1 is recruited to mitochondria with parkin and associates with LC3 in mitophagy. *FEBS Lett* 2010;584:1073-9.
60. Okatsu K, Saisho K, Shimanuki M, Nakada K, Shitara H, Sou YS, et al. p62/SQSTM1 cooperates with Parkin for perinuclear clustering of depolarized mitochondria. *Genes Cells*. 2010;15:887-900.
61. Gao F, Yang J, Wang D, Li C, Fu Y, Wang H, He W, Zhang J. Mitophagy in Parkinson's Disease: Pathogenic and Therapeutic Implications. *Front Neurol*. 2017;8:527.
62. Reddy PH, Yin X, Manczak M, Kumar S, Pradeepkiran JA, Vijayan M, Reddy AP. Mutant APP and amyloid beta-induced defective autophagy, mitophagy, mitochondrial structural and functional changes and synaptic damage in hippocampal neurons from Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet*. 2018;27:2502-16.
63. Cottrell DA, Borthwick GM, Johnson MA, Ince PG, Turnbull DM. The role of cytochrome c oxidase deficient hippocampal neurones in Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2002;28:390-6.
64. Hu Y, Li XC, Wang ZH, Luo Y, Zhang X, Liu XP, et al. Tau accumulation impairs mitophagy via increasing mitochondrial membrane potential and reducing mitochondrial Parkin. *Oncotarget*. 2016;7:17356-68.

65. Du F, Yu Q, Yan S, Hu G, Lue LF, Walker DG, et al. PINK1 signalling rescues amyloid pathology and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Brain*. 2017;140:3233-51.
66. Franco-Iborra S, Plaza-Zabala A, Montpeyo M, Sebastian D, Vila M, Martinez-Vicente M. Mutant HTT (huntingtin) impairs mitophagy in a cellular model of Huntington disease. *Autophagy*. 2020;24:1-18.
67. Durães F, Pinto M, Sousa E. Old Drugs as New Treatments for Neurodegenerative Diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11:44.
68. Olson KE, Gendelman HE. Immunomodulation as a neuroprotective and therapeutic strategy for Parkinson's disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2016;26:87-95.
69. Topiwala H, Terrera GM, Stirland L, Saunderson K, Russ TC, Dozier MF, Ritchie CW. Lifestyle and neurodegeneration in midlife as expressed on functional magnetic resonance imaging: A systematic review. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2018;4:182-94.
70. Hafycz JM, Naidoo NN. Sleep, Aging, and Cellular Health: Aged-Related Changes in Sleep and Protein Homeostasis Converge in Neurodegenerative Diseases. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:140.
71. Cardinali DP. Melatonin: Clinical Perspectives in Neurodegeneration. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:480.
72. Butler M, McCreedy E, Nelson VA, Desai P, Ratner E, Fink HA, et al. Does Cognitive Training Prevent Cognitive Decline?: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2018;168:63-68.
73. Cui MY, Lin Y, Sheng JY, Zhang X, Cui RJ. Exercise Intervention Associated with Cognitive Improvement in Alzheimer's Disease. *Neural Plast*. 2018.11;2018:9234105.
74. Palasz E, Niewiadomski W, Gasiorowska A, Wysocka A, Stepniewska A, Niewiadomska G. Exercise-Induced Neuroprotection and Recovery of Motor Function in Animal Models of Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2019;10:1143.
75. Hou L, Chen W, Liu X, Qiao D, Zhou FM. Exercise-Induced Neuroprotection of the Nigrostriatal Dopamine System in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:358.

76. Feinkohl I, Lachmann G, Brockhaus WR, Borchers F, Piper SK, Ottens TH, et al. Association of obesity, diabetes and hypertension with cognitive impairment in older age. *Clin Epidemiol.* 2018;10:853-62.
77. Chaudhuri J, Bains Y, Guha S, Kahn A, Hall D, Bose N, et al. The Role of Advanced Glycation End Products in Aging and Metabolic Diseases: Bridging Association and Causality. *Cell Metab.* 2018;28:337-52.
78. Pérez MJ, Quintanilla RA. Therapeutic Actions of the Thiazolidinediones in Alzheimer's Disease. *PPAR Res.* 2015;2015:957248.
79. Phillips MCL. Fasting as a Therapy in Neurological Disease. *Nutrients.* 2019;11:2501.
80. Wu P, Shen Q, Dong S, Xu Z, Tsien JZ, Hu Y. Calorie restriction ameliorates neurodegenerative phenotypes in forebrain-specific presenilin-1 and presenilin-2 double knockout mice. *Neurobiol Aging.* 2008;29:1502-11.
81. Bjørklund G, Chirumbolo S. Role of oxidative stress and antioxidants in daily nutrition and human health. *Nutrition* 2017; 33:311–21.
82. Féart C, Samieri C, Barberger-Gateau P. Mediterranean diet and cognitive function in older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13:14-8.
83. Schirinzi T, Martella G, Imbriani P, Di Lazzaro G, Franco D, Colona VL, et al. Dietary Vitamin E as a Protective Factor for Parkinson's Disease: Clinical and Experimental Evidence. *Front Neurol.* 2019;10:148.
84. Shen L, Ji HF. Vitamin E: supplement versus diet in neurodegenerative diseases. *Trends Mol Med.* 2012;18:443-5.
85. Basambombo LL, Carmichael PH, Côté S, Laurin D. Use of vitamin e and c supplements for the prevention of cognitive decline. *Ann Pharmacother.* 2017;51:118–24.
86. Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou MCB, Rahu N. Oxidative stress and inflammation: What polyphenols can do for us? *Oxidative Med Cell Longev* 2016;2016:9.
87. Vercambre MN, Berr C, Ritchie K, Kang JH. Caffeine and cognitive decline in elderly women at high vascular risk. *J Alzheimers Dis.* 2013;35:413-21.

88. Vauzour D, Vafeiadou K, Rodriguez-Mateos A, Rendeiro C, Spencer JP. The neuroprotective potential of flavonoids: a multiplicity of effects. *Genes Nutr.* 2008;3:115-26.
89. Sundaram JR, Poore CP, Sulaimi NHB, Pareek T, Cheong WF, Wenk MR, et al. Curcumin Ameliorates Neuroinflammation, Neurodegeneration, and Memory Deficits in p25 Transgenic Mouse Model that Bears Hallmarks of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;60:1429-42.
90. Gerenu G, Liu K, Chojnacki JE, Saathoff JM, Martínez-Martín P, Perry G, et al. Curcumin/melatonin hybrid 5-(4-hydroxy-phenyl)-3-oxo-pentanoic acid [2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amide ameliorates AD-like pathology in the APP/PS1 mouse model. *ACS Chem Neurosci* 2015;6:1393-9.
91. Snow BJ, Rolfe FL, Lockhart MM, Frampton CM, O'Sullivan JD, Fung V, et al. Protect Study Group. A double-blind, placebo-controlled study to assess the mitochondria-targeted antioxidant MitoQ as a disease-modifying therapy in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25:1670-4.