

**FUNDAÇÃO LUSÍADA
CENTRO UNIVERSITÁRIO LUSÍADA
CURSO DE BIOMEDICINA**

NATASHA MARQUES DOS SANTOS

**MICRÓGLIA, DOENÇA DE ALZHEIMER E CANABINOIDES: UMA
ABORDAGEM DA MODULAÇÃO INFLAMATÓRIA COMO
ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA**

SANTOS

2023

FUNDAÇÃO LUSÍADA
CENTRO UNIVERSITÁRIO LUSÍADA

NATASHA MARQUES DOS SANTOS

**MICRÓGLIA, DOENÇA DE ALZHEIMER E CANABINOIDES: UMA
ABORDAGEM DA MODULAÇÃO INFLAMATÓRIA COMO
ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA**

Trabalho de conclusão de curso desenvolvido no Curso Graduação em Biomedicina, sob a orientação da Professora Dra. Fabiana Gonzalez Mendes, no Centro Universitário Lusíada.

SANTOS

2023

NATASHA MARQUES DOS SANTOS

**MICRÓGLIA, DOENÇA DE ALZHEIMER E CANABINOIDES: UMA
ABORDAGEM DA MODULAÇÃO INFLAMATÓRIA COMO
ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA**

Trabalho de conclusão de curso desenvolvido no Curso Graduação em Biomedicina, sob a orientação da Professora Dra. Fabiana Gonzalez Mendes, no Centro Universitário Lusíada.

DATA: 21 / 11 / 2023

Professora Dra. Fabiana Gonzalez Mendes

Professor Me. Edgar Matias Bach Hi

Professora Dra. Marizia Amaral Toma

SANTOS (SP)

2023

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, meus grandes amores e maiores incentivadores na minha carreira acadêmica, que me motivaram a todo momento e acreditaram na realização deste projeto. Aos meus amigos, que me apoiaram. Aos meus professores, que transmitiram esse amor pela pesquisa, e que eu serei eternamente grata.

AGRADECIMENTO

Inicialmente começo agradecendo a Deus por ter me guiado durante toda a minha trajetória acadêmica, por ter me dado força nos momentos mais difíceis, e por ter colocado em meu coração essa paixão pela ciência. Por iluminar todos os meus caminhos, por me auxiliar a traçar os passos até chegar na realização dos meus sonhos.

Agradeço aos meus pais, os meus grandes amores, os meus maiores incentivadores, e apoiadores dos meus sonhos. Gratidão por estarem comigo durante as noites mais conturbadas, e nos momentos mais felizes que ocorrem durante a graduação. Agradeço a senhora minha mãe, dona Margarida, a flor mais linda do meu jardim, a mulher que esteve comigo durante todos os momentos, que me apoiou e continua me apoiando incessantemente, a pessoa que aprendeu sobre os assuntos acadêmicos que eu mais amo apenas para estar mais pertinho de mim, que chorou juntinho comigo por conta das minhas conquistas. Agradeço também ao meu pai, Sr. Ambrosio, que passou 4 anos da vida dele acordando cedo para preparar meu café da manhã e para me levar até o ponto do fretado nos dias de calor e nos dias de chuva intensa, gratidão por me apoiar e por me incentivar todos os dias.

Gratidão aos meus colegas de trabalho da UPA, que me ensinaram toda a prática laboratorial, que tiveram paciência em me ensinar e auxiliar todos os dias. Saibam que vocês contribuíram na construção da minha carreira (Letância, Jessica, Rafael, Tatiane, Karina, Elaine, Cintia, Andreza, Fabiana, Ingridi, Patrícia, Denise, Sandra, Alberto, Agnelo e Adriana).

Um agradecimento especial aos meus amigos que estiveram comigo durante toda a minha formação acadêmica, que ouviram minhas reclamações, limpavam as minhas lágrimas, sorriram comigo, e ficaram felizes com as minhas vitórias. Obrigado por vocês não soltarem a minha mão nos momentos mais difíceis e por me incentivarem a não desistir dos meus sonhos durante os momentos de tribulação. Amo vocês, em especial: Priscilla Pimentel, Gabriela Pimentel, Eduardo Pimentel, Mayara Costa, Luã Scupino, Geovanna Rodrigues, Mariana Cristina, Julia Cruz e Nayara Rasquechi.

Gratidão aos meus amigos de sala, que dividiram os momentos mais incríveis da graduação comigo, que tiveram paciência e dureza comigo, que me apoiaram durante esses 4 anos. Em especial agradeço a minha dupla preta

preferida, Helena Santos Silva, uma mulher incrível, que é uma inspiração como aluna e como pessoa, saiba que você é uma pessoa maravilhosa e que eu morro de orgulho de você.

E um grande agradecimento aos meus professores, que me auxiliaram durante toda a minha construção como futura biomédica. Que me aconselharam em todos os momentos, que me apoiaram, me deram os preciosos puxões de orelha porque sabiam do meu potencial. Saibam que eu darei muito orgulho para todos vocês. Alguns agradecimentos especiais para: Mestre Edgar, que me apoiou, incentivou e me ajudou nesse caminho da neurociência, sem sombra de dúvidas sem os seus conselhos eu não iria conquistar metade do que eu almejei, muito obrigado Senhor Incrível. Doutora Marizia, que me auxiliou na jornada da neurociência, que me orientou nas primeiras etapas e que ajuda até hoje, saiba que eu guardarei todos os seus ensinamentos no meu coração. E a um agradecimento mais do que especial a minha orientadora Doutora Fabiana, que me mostrou a farmacologia e todos os conhecimentos possíveis que podiam envolver a neuro, muito obrigado pelos conselhos, as conversas que foram além dos estudos acadêmicos, você sempre será uma inspiração de profissional.

Por último um agradecimento especial a uma pessoa que se tornou uma grande amiga e quem sabe uma futura colega de laboratório: Tamires Alves Sarno. Uma mulher incrível, que me ajudou muito mesmo sem conhecer, que me auxiliou na realização de um sonho, que me dá conselhos, e que até mesmo me ajudou (sem saber) na escolha do tema deste trabalho. Se você soubesse o quanto eu sou grata por ter conhecido, saiba que você se tornou uma inspiração para mim, e não apenas como pessoa, mas também como profissional. Muito obrigado por tudo.

“O lutador que degusta o tempo, se alimenta de vitórias; pois, da perseverança é que provém as conquistas”

Douglas Domingos Américo

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia associada a um processo neurodegenerativo massivo em regiões importantes do Sistema Nervoso Central (SNC), em que leva o paciente a ter comprometimento cognitivo e como consequência final o desenvolvimento do quadro clínico de demência. A fisiopatologia desta doença está associada ao depósito de peptídeos β - amiloide extracelular, e a presença de emaranhados neurofibrilares de proteína tau em seu estado hiperfosforilada. O conjunto destes dois fatores corrobora no desenvolvimento de uma cascata neuroinflamatória comprometendo a funcionalidade cerebral. As células microgliais possuem um papel fundamental na supressão de depósitos de placas seniles e agregados de proteína tau-hiperfosforilado. As terapias convencionais disponíveis para o tratamento do Alzheimer visam promover o alívio dos sinais e sintomas expressos nos pacientes, porém, nova terapias são estudadas para auxiliarem no tratamento dos mesmos. Diante disso, a medicina complementar visa promover novas alternativas terapêuticas em específico destaca-se a terapia canabinoide como agente modulador do sistema endocanabinoide. **Objetivo:** Avaliar a modulação gerada pelas drogas canabinoides sobre a micróglia na Doença de Alzheimer. **Materiais e Métodos:** foi realizado uma revisão integrativa, tendo como principais bases de dados as seguintes plataformas: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), e Google academic. O descritor (Alzheimer diseases OR AD OR Alzheimer) foi combinado utilizando o operador booleano AND (cannabinoids OR endocannabinoids) AND (micróglia OR microglial cells) e seus correspondentes respectivos na língua portuguesa. **Resultados:** as drogas apresentadas demonstraram resultados promissores relacionados a supressão do processo inflamatório induzido pela micróglia. Sendo que, todas elas agiram de forma direta na micróglia, porém, o que as difere são os seus alvos de ações e os modelos de estudos apresentados. **Conclusão:** todas as drogas apresentadas promoveram efeitos satisfatórios na modulação neuroinflamatória induzido pelas micróglia, porém, é necessário compreender que a ausência de avanços nas pesquisas clínicas desfavorece a compreensão de como estas drogas agirão em modelo humano.

Palavras-chaves: Doença de Alzheimer; Canabinoides; Micróglia;

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a pathology associated with a massive neurodegenerative process in important regions of the Central Nervous System (CNS), which leads to cognitive impairment and, as a final consequence, the development of dementia. The pathophysiology of this disease is associated with the deposition of extracellular β -amyloid peptides, and the presence of neurofibrillary tangles of tau protein in its hyperphosphorylated state. These two factors together contribute to the development of a neuroinflammatory cascade that compromises brain function. Microglial cells play a fundamental role in suppressing senile plaque deposits and tau-hyperphosphorylated protein aggregates. The conventional therapies available for the treatment of Alzheimer's aim to relieve the signs and symptoms expressed by patients, but new therapies are being studied to help treat these patients. In view of this, complementary medicine aims to promote new therapeutic alternatives, specifically cannabinoid therapy as a modulating agent of the endocannabinoid system. **Objective:** To evaluate the modulation generated by cannabinoid drugs on microglia in Alzheimer's disease. **Materials and Methods:** An integrative review was carried out, using the following platforms as the main databases: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), and Google academic. The descriptor (Alzheimer's diseases OR AD OR Alzheimer's) was combined using the Boolean operator AND (cannabinoids OR endocannabinoids) AND (microglia OR microglial cells) and their respective correspondents in Portuguese. **Results:** The drugs presented showed promising results in terms of suppressing the inflammatory process induced by microglia. All of them acted directly on the microglia, but what differed were their targets of action and the study models presented. **Conclusion:** All the drugs presented had satisfactory effects on neuroinflammatory modulation induced by microglia, but it is necessary to understand that the lack of progress in clinical research hinders the understanding of how these drugs act in human models.

Keywords: Alzheimer's disease; Cannabinoids; Microglia;

LISTA DE ABREVIÇÕES

AEA	Anandamida
APP	Proteína precursora amilóide
APOE	Apoproteína E
Arg1	Arginase 1
A β	β -amiloides
2-AG	2 araquidonilglicerol
BV-2	Modelo experimental de micróglia
CB1	Receptor canabinóide 1
CB2	Receptor canabinóide 2
CBD	Canabidiol
ChAT	Acetiltransferase
DA	Doença de Alzheimer
DAGL	Diacilglicerol Lipase
FAAH	Hidrolase amida de ácido graxo
iNOSII	Óxido nítrico sintase induzível
MAGL	Monoacilglicerol lipase
M1	Micróglia do tipo 1
M2	Micróglia do tipo 2
NAPE-PLD	N-acetilfatidiletanolamina fosfolipase D
N13	Modelo de micróglia experimental
ROS	Espécies reativas de oxigênio
S.A	Sem alteração
SNC	Sistema Nervoso Central
THC	Tetrahydro-canabinol

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fenótipos da micróglia	15
Figura 2 - Fenótipo M1 e M2 da micróglia e suas funções	16
Figura 3 - Presença da micróglia no cérebro do paciente com Doença de Alzheimer	17
Figura 4 - Principais fatores fisiopatológicos do Alzheimer	19
Figura 5 - Síntese de substâncias endocanabinoides e principais alvos de ações de drogas canabinóides	20
Figura 6 - Fluxograma de seleção de artigos	23

LISTA DE TABELA

Tabela 1 COMPOSTOS CANABINOIDES.....	24
Tabela 2 Caracterização da amostra: dados extraídos dos artigos para análise de drogas agonistas de CB1 e CB2.	25
Tabela 3 Caracterização da amostra: dados extraídos dos artigos para análise de drogas agonistas de CB2.	26
Tabela 4 Caracterização da amostra: dados extraídos dos artigos para análise de drogas antagonistas de CB2.	28
Tabela 5 Caracterização da amostra: dados extraídos dos artigos para análise de drogas antagonistas de NMDA.....	28
Tabela 6 . Caracterização da amostra: dados extraídos dos artigos para análise de drogas inibidoras da enzima de degradação MAGL.....	29
Tabela 7 Caracterização da amostra: dados extraídos dos artigos para análise de drogas inibidoras da enzima de degradação FAAH.	30

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. OBJETIVO	22
3. MATERIAIS E MÉTODOS	22
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	23
4.1 AGONISTA DE RECEPTOR CB1/ CB2.....	25
4.2 AGONISTAS DE CB2.....	26
4.3 ANTAGONISTAS DE CB2.....	28
4.4 ANTAGONISTAS DE NMDA	28
4.5 INIBIDOR DE MAGL	29
4.6 INIBIDOR DE FAAH.....	29
CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
REFERÊNCIAS.....	35

1. INTRODUÇÃO

Por muito tempo, o Sistema Nervoso Central (SNC) foi considerado como um sistema privilegiado. Isto foi associado ao fato da efetividade protetora da barreira hematoencefálica juntamente com a presença de células imunológicas próprias, não havendo a necessidade de haver ações externas no quesito proteção. Associado a este fato, estudos urgem associando o impacto da modulação de outros sistemas sobre as células imunológicas (ROJAS *et al.*, 2011).

É importante compreender que assim como os demais órgãos, o SNC possui células imunológicas próprias, sendo elas os: astrócitos, oligodendrócitos e a micróglia.

A principal molécula imunológica que compõe o tecido cerebral é a micróglia, caracterizada como um fagócito mononuclear, que atua frente às ações de patógenos externos e no desequilíbrio neuronal. O seu funcionamento discorre a partir do auxílio na remoção de restos celulares, liberação de mediadores químicos pró e anti-inflamatórios e apresentação de antígenos (BORST *et al.*, 2021, CAI *et al.*, 2013). Todavia, é válido ressaltar que, apesar de ser uma célula imune, a micróglia possui um papel importante voltado para a manutenção da homeostase cerebral, auxiliando na plasticidade de sinapses neuronais, formação da mielina e aumento da sobrevivência neuronal (WAKE *et al.*, 2011).

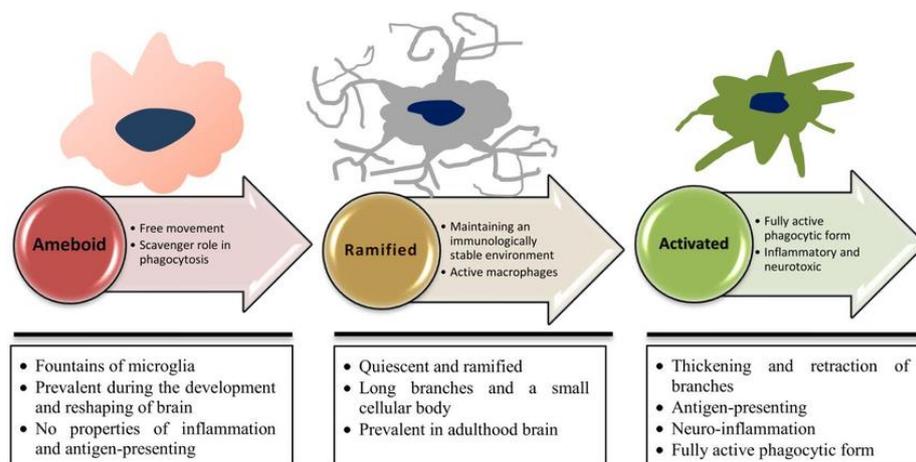
A hipótese acerca da origem da micróglia divide-se em três vias, sendo elas: origem mesodermal, ectodermal e monócitos.

O estudo de Pio Del-Hortega postulou que durante o período embrionário houve a migração das células provenientes da região mesodérmica para o Sistema Nervoso Central por meio da corrente sanguínea. A infiltração celular a nível cerebral possibilitou a identificação de duas isoformas da micróglia, sendo que uma era o formato ameboide, associado ao período embrionário, com ausência de processo maturativo, e outra ramificada após a ação de fatores de crescimento (KAUR *et al.*, 2001). Posteriormente, houve o surgimento de novos estudos que associavam a origem da micróglia com a neuroectoderme, como uma célula proveniente de um mesmo progenitor em comum com as demais células gliais presente no sistema nervoso (CHAN *et al.*, 2007; THOMAS *et al.*, 1992). Além disso, em virtude da micróglia ser considerada um macrófago residente do SNC, urge a hipótese mieloide, em que descreve o desenvolvimento da micróglia a partir dos monócitos, porém, ainda há dúvidas sobre esta teoria devido a divergência em relação a expressão de

receptores específicos que podem ser associados aos estágios maturativos da micróglia (CHAN *et al.*, 2007; THOMAS *et al.*, 1992).

Desta forma, é necessário compreender, que os estágios da micróglia se diferem por meio das suas características morfológicas e funcionais (Figura 1). De modo que, o formato ameboide surge durante o período de desenvolvimento fetal e se mantém presente no início do processo maturativo, porém, possui baixa atividade fagocítica. Já a morfologia ramificada, considerada um macrófago ativo, está associada a manutenção da homeostase cerebral e possui uma funcionalidade tanto reparativa como modeladora sináptica. Por fim, o estágio ativo da micróglia corresponde a uma célula que realiza a retração de suas ramificações, tendo a sua participação no processo neuroinflamatório devido a expressão de moléculas imunológicas, com alta capacidade fagocítica e neuroprotetora (VIDAL-ITRAGO *et al.*, 2022; CHAN *et al.*, 2007; THOMAS, 1992).

Figura 1 - Fenótipos da micróglia

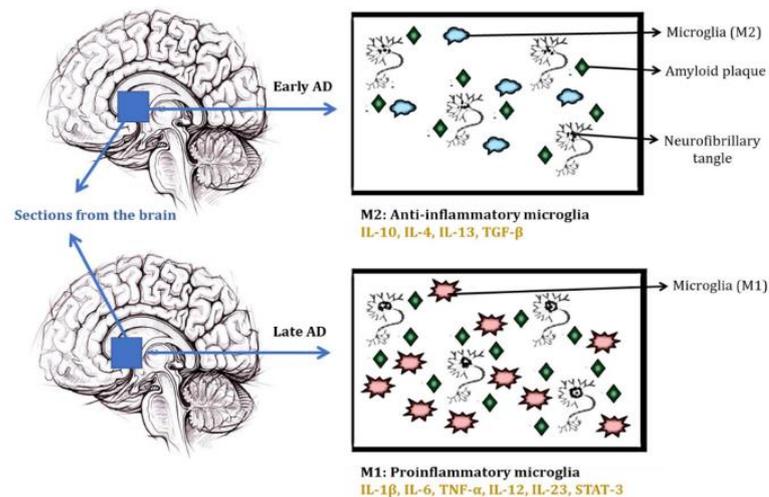


CAI; HUSSAIN; YAN, 2013

A micróglia como um macrófago residente do tecido cerebral tem a capacidade de assumir diferentes papéis de acordo com as condições neurológicas. Sendo assim, o surgimento de disfunções cerebrais acarretado por processos infecciosos e/ou inflamatórios auxiliam na alteração do fenótipo desta célula, e isto será marcado pela produção de mediadores inflamatórios específicos (CAI *et al.*, 2013). Os dois fenótipos conhecidos são: M1 que possui características pró-inflamatórias, neste há presença de lesões teciduais, agentes infecciosos ou agregados proteicos promove a ativação da micróglia e esta assume seu aspecto a favor do processo inflamatório, produzindo mediadores químicos como radicais livres/espécies reativas de oxigênio (ROS) e citocinas inflamatórias TNF- α , IL-6, IL-1 β . Em

contrapartida, o fenótipo M2 possui aspectos anti-inflamatórios que corroboram na supressão do dano cerebral gerado pela ação da micróglia M1, pois nele há a produção de citocinas anti-inflamatórias IL-4, IL-10 e IL-13 (CHEN *et al.*, 2015; CAI *et al.*, 2013) (Figura 2).

Figura 2 - Fenótipo M1 e M2 da micróglia e suas funções



KAUR *et al.*, 2019

A ativação excessiva da micróglia pode promover o desenvolvimento de um processo inflamatório crônico e o resultado disto são os possíveis danos cerebrais irreversíveis, sendo que o principal resultado deste processo é degeneração neuronal (CHEN *et al.*, 2015).

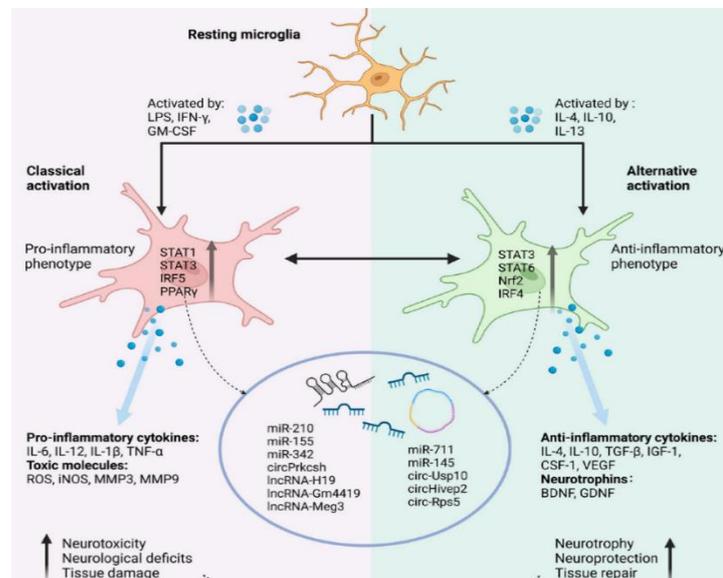
A principal patologia associada ao processo neuroinflamatório crônico a nível de SNC é a doença de Alzheimer (DA). A descoberta desta patologia se deu a partir dos estudos de Alois Alzheimer, em que identificou alterações histológicas com a presença de emaranhados neurofibrilares e os depósitos proteicos interneuronais no cérebro de uma paciente que apresentavam um quadro clínico de perturbação neurológica, lapso cognitivo e alterações de memória (HIPPIUS; NEUNDÖRFER, 2003). Atualmente, a doença é caracterizada como um processo neurodegenerativo associado ao depósito de placas β -amiloides e agregados de proteína tau hiperfosforilada, sendo que estas características promovem o desenvolvimento de um quadro neuroinflamatório crônico (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2022).

Sabe-se que atualmente a DA acomete cerca de 1 milhão de brasileiros, e estima-se que até 2050 o número de casos aumente para 5 milhões de pacientes acometimentos por essa patologia (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2022).

Os estudos acerca desta disfunção cerebral primária resultante do Alzheimer são incertos, pois, sabe-se que a DA pode ser subdividida em função dos fatores desencadeantes, sendo elas: *early-onset* que é associada aos fatores genéticos, ou seja, o desenvolvimento da doença ocorre em uma idade precoce antes dos 65 anos, e o *load-onset*, que é relacionada a fatores ambientais, como idade avançada, infecções por agentes externos, etc (LANE *et al.*, 2017). Sabe-se hoje que pacientes com síndrome de Down possuem alto risco de desenvolver demência, devido a alteração no cromossomo XXI, em vista que este cromossomo carrega genes envolvidos no metabolismo da proteína precursora amiloide (FORTEA *et al.*, 2021).

Os aspectos genéticos levam em consideração as disfunções cromossômicas e alterações genicas como fatores desencadeantes. A principal mutação associada ao desenvolvimento da doença de Alzheimer é relacionada ao gene codificante da proteína precursora amiloide (APP), que em seu estado normal auxilia na transmissão sináptica, porém, na patogenia da DA ocorre a clivagem errônea por meio da enzima β -secretase, levando a formação de oligômeros β -amiloides (A β) pouco solúveis, e devido a sua conformação haverá a promoção da formação de depósitos proteicos extracelular (LOPES, GONZÁLEZ, LÉGER 2019; ARMSTRONG, 2013; PRILLER *et al.*, 2006). Estes compostos proteicos são fagocitados pela micróglia que, nestas condições, são ativadas cronicamente, levando ao desenvolvimento de um processo neurodegenerativo, com a presença de citocinas pró-inflamatórias e compostos neurotóxicos que acarretam a morte neuronal.

Figura 3 - Presença da micróglia no cérebro do paciente com Doença de Alzheimer



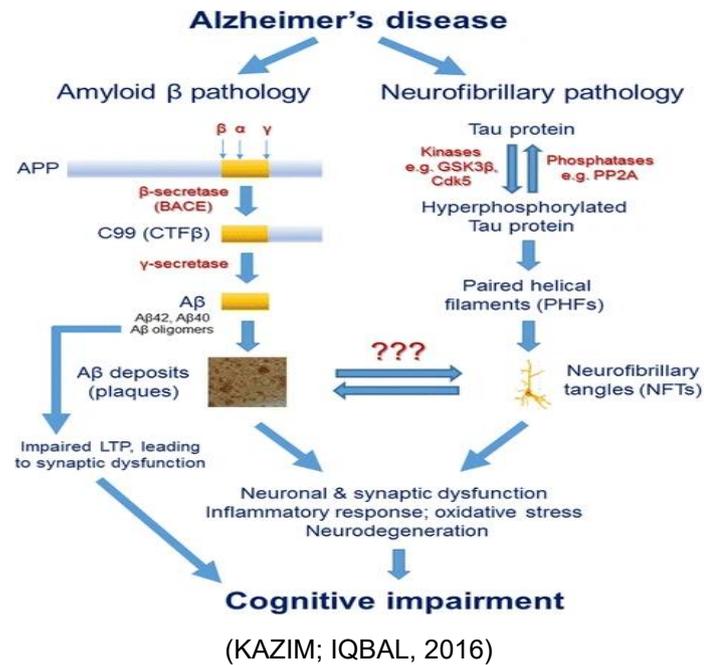
Outro mecanismo envolvido na formação de proteína β -amiloide é relacionado aos genes PSEN1 e PSEN2, que tem como função a regulação da sinalização intracelular e ciclo celular. Similarmente ocorre a clivagem incorreta ocasionando a formação de peptídeos A β (BRUNKAN; GOATE, 2005).

Além das alterações amiloides, há também a hipótese envolvendo o gene codificante da apoproteína E (APOE), que possui um alelo com maior predisposição ao desenvolvimento de um processo de demência, sendo ele o alelo 4. Em condições normais, esta lipoproteína auxilia na remoção de agregados A β e na proteção neuronal. Porém, na presença de mutação há alteração no funcionamento dos microtúbulos afetando diretamente a proteína tau que sofrerá o processo de hiperfosforilação. Como consequência haverá a formação e depósito de emaranhados neurofibrilares nos neurônios (BORST; DUMAS; PRINZ, 2021; CAI; HUSSAIN; YAN, 2013; POIRIER *et al.*, 1995). Além disso, os neurônios colinérgicos são afetados por esta disfunção, pois o aumento do alelo ϵ 4 leva a diminuição da atividade da enzima colina acetiltransferase (ChAT), que por sua vez está envolvida na síntese do neurotransmissor acetilcolina, ocasionando a diminuição da mesma nestes pacientes (POIRIER *et al.*, 1995).

Além disso, outro fator desencadeante na fisiopatologia da doença de Alzheimer é a presença da proteína em seu estado tau-hiperfosforilada. Em condições normais, esta proteína auxilia na manutenção dos microtúbulos neuronais, pois ela está localizada de forma intracelular, porém, na patologia da DA há um desequilíbrio na relação da proteína tau e as tubulinas. Assim, há o aumento da atividade das proteínas kinases levando a deposição de emaranhados neurofibrilares de tau nos neurônios. Este processo favorece o aumento do processo neuroinflamatório e consequentemente a morte neuronal (PAULA *et al.*, 2009).

A soma dos fatores dos peptídeos β -amilóide e proteína tau-hiperfosforilada caracteriza o quadro neuropatológico da doença de Alzheimer (Figura 4).

Figura 4 - Principais fatores fisiopatológicos do Alzheimer



Em decorrência do Alzheimer ser uma doença de caráter progressivo, inicialmente a área com o maior acometimento neuroinflamatório é a área temporal, tendo como principal estrutura afetada o hipocampo. Assim, os sintomas clínicos iniciais observados são déficit cognitivo, perda de memória, espaço e tempo, progredindo para falha motora, diminuição da compreensão, alterações psíquicas com o desenvolvimento de quadros depressivos, mania e alterações no sono (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2016).

Por consequência do quadro tardio, as formas de tratamento disponíveis visam promover a melhoria de vida para o paciente. Assim, as terapias propostas para o tratamento da doença de Alzheimer visam aplicar inibidores de acetilcolinesterase para que haja aumento da biodisponibilidade de acetilcolina nos neurônios funcionais. Porém, é necessário compreender que esta droga não produz efeitos neuroprotetores. Além disso, a aplicação de antagonistas de receptores NMDA são associados de forma conjunta com anticolinesterásicos, pois eles visam diminuir o processo excitotóxico promovido pela ação dos neurotransmissores de glutamato (LANE; HARDY; SCHOTT, 2017; RAINA *et al.*, 2008).

Novas terapias são avaliadas a fim de auxiliar no tratamento dos pacientes acometidos por essa patologia. Sendo que, o modelo terapêutico mais estudado é baseado na medicina complementar visando a modulação do sistema

endocanabinoide. De modo que, isto se dá pela aplicação de substâncias canabinoides.

O sistema endocanabinoide é um complexo orgânico que visa promover a homeostase sistêmica. A sua composição se dá pela presença de alvos específicos intitulados como receptores canabinoides do tipo 1 e 2 (CB1/CB2), proteínas transportadoras e substâncias que degradam as proteínas e/ou endocanabinoides (GÜLCK; MØLLER, 2020).

Tais receptores endógenos específicos estão dispostos em duas principais regiões, sendo elas no SNC, com maior predominância do CB1, e Sistema Nervoso Periférico e células do sistema imunológico, sendo em maior disposição o CB2. A ativação destes receptores se dá a partir da ação de fitocanabinoides, ou substâncias endocanabinoides, como os neurotransmissores anandamida (AEA), que possui maior afinidade pelo CB1 e 2- araquidonil glicerol (2-AG) que age sob o CB2 (LU; MACKIE, 2021).

A biossíntese das substâncias canabinoides é dependente de um estímulo (Figura 5). O principal fator estimulante é o processo inflamatório, em que há uma desregulação no influxo de cálcio e isto leva a produção dos endocanabinoides AEA e 2-AG (MARZO *et al.*, 2014). Esta produção é dependente de um precursor, sendo ele o ácido araquidônico. Para isso, é necessário que haja atuação dos fosfolípidos de membrana para que haja a liberação dele. Após este processo, as enzimas N-acilfosfatidiletanolamina fosfolipase D (NAPE-PLD), e diacilglicerol lipase (DAGL) agem sobre este precursor promovendo respectivamente a biossíntese do AEA e 2-AG (CRISTINO *et al.*, 2019). Além disso, o processo de degradação destas substâncias se dá pela ação das enzimas Amido hidrolase de ácido graxo (FAAH) e monoacilglicerol lipase (MAGL), que age respectivamente sobre a anandamida e 2-AG (CRISTINO *et al.*, 2019).

2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi avaliar a modulação gerada pelas drogas que atuam nos receptores endocanabinoides sobre a micróglia na doença de Alzheimer.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

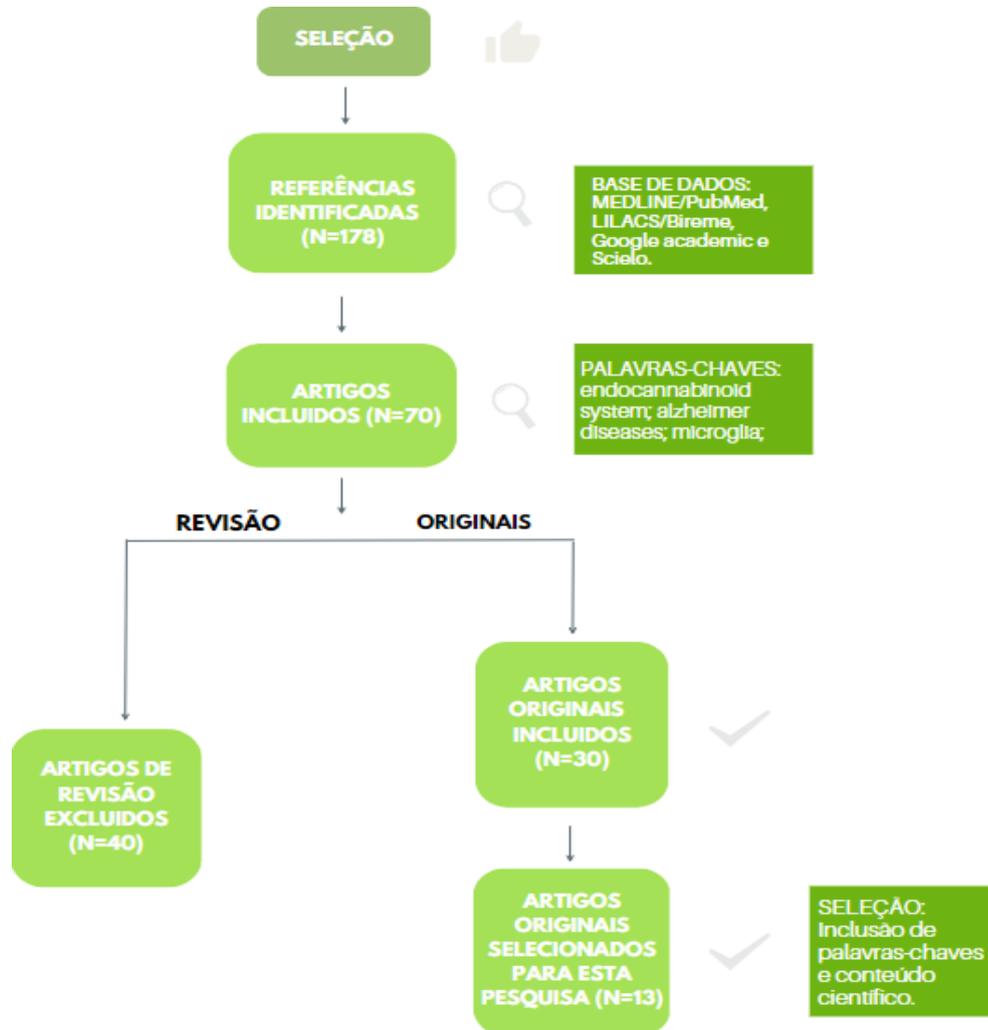
O estudo se tratou de uma revisão integrativa. A estratégia de busca de dados utilizada contou com estudos obtidos por meio das seguintes bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciência da Saúde (LILACS/Bireme) e Google academic. Os termos utilizados na busca dos artigos foram padronizados pelo medical subject heading (MESH) e os descritores em ciências da saúde (DECS). O descritor (Alzheimer diseases OR AD OR Alzheimer) foi combinado utilizando o operador booleano AND (cannabinoids OR endocannabinoids) AND (microglia OR microglial cells) e seus correspondentes respectivos na língua portuguesa.

A pesquisa foi realizada sem limite de data, e os artigos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: Critérios de inclusão: Somente artigos que envolvam o uso de canabinoides atuando sob a micróglia na doença de Alzheimer fechado na língua portuguesa ou inglesa. Critérios de exclusão: Artigos de revisão ou de tratamento para outras doenças neurodegenerativas. A pesquisa bibliográfica foi realizada por meio de coleta de dados que foram realizadas por dois revisores. Os títulos dos artigos e resumos foram usados para a triagem dos artigos recuperados para elegibilidade/exclusão. O texto completo dos artigos de estudos potencialmente elegíveis foi acessado para identificar aqueles que atenderam aos critérios da revisão.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os 178 artigos selecionados, somente 13 estavam de acordo com os critérios de inclusão. Os artigos que obedeceram a estes critérios foram analisados e deles extraídos os dados relevantes para essa pesquisa (FIGURA 6).

Figura 6 Fluxograma de seleção de artigos



Fonte: autoria própria.

É importante salientar-se que, em decorrência da variabilidade de receptores e moléculas que possam ser utilizadas como alvo de ação, os efeitos resultantes da interação entre eles são vastos, pois, as ações não se limitam apenas nos receptores canabinoides e/ou enzimas de degradação, mas também nos demais receptores presentes nas células neuronais e imunes. Assim, é necessário atentar-se para cada droga de forma individual, bem como compreender o seu alvo de ação.

Estes compostos dividem-se de acordo com: o seu receptor, podendo ser agonista ou antagonista de CB1 e/ou CB2; e por meio da inibição de enzimas participantes do processo de degradação de determinadas moléculas.

Tabela 1 – Compostos canabinoides

CATEGORIA	COMPOSTO	ALVO DE AÇÃO	EFEITO	REFERÊNCIAS
Agonista de CB1 e CB2	CBD	Receptor canabinóide	Modulação da micróglia; Alteração de fatores neurotrópicos; Alteração de resposta inflamatória;	(GÜLCK; MØLLER, 2020)
	WIN 55,212	Receptor canabinóide	Modulação da expressão de citocinas; Polarização de micróglia;	(OTANNI et al., 2006; DU et al., 2019)
	THC	Receptor canabinóide	Modulação da micróglia; Alteração de fatores neurotrópicos; Alteração de resposta inflamatória;	(FERRISI et al., 2021)
Agonista de CB2	JWH-133	Receptor canabinóide	Aumento de migração de micróglia; Modulação de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias; Modulação da expressão de proteína tau;	(ALGHAMDI, 2020; HASHIESH et al., 2021)
	JWH-015	Receptor canabinóide	Aumento da sobrevivência neuronal; Polarização de micróglia; Modulação de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias;	(FERRISI et al., 2021)
	AM1241	Receptor canabinóide	Supressão de ROS e processo neuroinflamatório;	(FERRISI et al., 2021)
	HU-308	Receptor canabinóide	Modulação de micróglia; Modulação da expressão de citocinas;	(FERRISI et al., 2021)
	MDA7	Receptor canabinóide	Modulação de expressão de beta-amiloide; Modulação da expressão de citocinas; Diminuição da expressão de micróglia;	(FERRISI et al., 2021)
	CP55,940	Receptor canabinóide	Modulação nos canais de cálcio; Modulação da expressão de citocinas pró-inflamatórias;	(FERRISI et al., 2021)
Antagonista de CB2	AM630	Receptor canabinóide	Modulação de expressão de compostos neuroinflamatórios;	(FERRISI et al., 2021)

	SR144528	Receptor canabinóide	Suprimir a expressão de mRNA de citocinas pró-inflamatórias; Modulação de expressão de compostos neuroinflamatórios;	(FERRISI et al., 2021)
Antagonista de Receptor NMDA	HU-210	Receptor NMDA	Regulação nos canais de cálcio; Modulação da expressão de citocinas;	(OTANNI et al., 2006)
	MK801	Receptor NMDA	Modulação da expressão de citocinas;	(KOVACIC et al., 2010)
Inibidor de MAGL	JZL184	Enzima MAGL	Aumento das concentrações de 2-AG; Modulação da expressão de citocinas; Diminuição de depósito de peptídeo beta-amilóide;	(BIEGON; JOSEPH, 1995)
Inibidor de FAAH	URB597	Enzima FAAH	Aumento das concentrações de AEA; Modulação da atividade da micróglia;	(MURPHY et al., 2012)

Fonte: autoria própria

4.1 AGONISTA DE RECEPTOR CB1/ CB2

A composição do grupo de agonistas de receptor CB1 e CB2 se dá pela presença das seguintes drogas: Canabidiol (CBD), e WIN 55,212-2.

Dentre os artigos selecionados para a análise específica dos agonistas de CB1 e CB2 foram identificados 3 artigos, sendo que a partir deles foi extraído as informações relevantes para a composição desta pesquisa. Diante disso, os dados foram dispostos na tabela 2.

Tabela 2 Caracterização da amostra: dados extraídos dos artigos para análise de drogas agonistas de CB1 e CB2.

Nº	REFERÊNCIA	DROGA	MODELO	CITOCINAS	Controle de cálcio	Micróglia			Expressão de receptores canabinóides
						Ativação	Migração	Pró-inflamatória (M1)	
1	RAMÍREZ et al., 2005	WIN 55,212-2	Modelo animal - ratos Wistar e tecido cerebral humano	↓	-	↓	-	-	↓
2	MARTIN-MORENO et al., 2011	WIN 55,212-2	Cultura de células (N13 e BV2)	↓	↓	-	↑↓	-	-
3	MARTIN-MORENO et al., 2012	WIN 55,212-2	Modelo animal - Ratos transgênico	-	-	-	S.A	-	-
4	MARTIN-MORENO et al., 2011	CBD	Cultura de células (N13 e BV2)	↓	↓	-	↓	-	-

Fonte: autoria própria.

Os resultados 1, 2 e 3 compartilham o mesmo tipo de droga utilizada a WIN 55,212-2, porém, as avaliações se diferem uma da outra.

Citocinas

Os estudos 2 e 3 compartilham em comum um mesmo grupo de pesquisa, porém os resultados se diferem entre eles, pois o número 2 evidenciou de forma parcial a expressão do TNF- α e IL-6, e o resultado 3 não promoveu modulação sob a citocinas. Vale salientar que, mesmo com doses diferentes estudo 1: 10 μ g/d, e 4: 0.5 mg/kg, pode-se observar a ocorrência da modulação na expressão das citocinas pró-inflamatórias.

Em relação ao estudo 4, pode-se observar que houve a diminuição da expressão da IL-1 β , porém a expressão do TNF- α não obteve o mesmo resultado.

Controle de cálcio

Nas avaliações 4 e 2 observou-se a resposta da micróglia em relação a liberação de óxido nítrico (NO) e a expressão do cálcio, sendo que em relação ao NO, pode-se observar que a resposta ocorre de forma indiferente a ação dos canabinoides. Já na análise do cálcio foi observado diminuição das concentrações induzida pelo ATP. Além disso, a administração de um antagonista seletivo (SR144528) promoveu a reversão do efeito gerado pelo WIN 55,212-2 quando submetido sem influência de outras substâncias obtendo um p significativo de <0.0001.

Micróglia

A análise 1 evidenciou a prevenção da ativação da micróglia mesmo após a administração de “infusão” β -amiloide. Além disso, foi possível observar que houve atenuação da liberação de TNF- α .

Quando se analisa os resultados referentes a micróglia, a avaliação 2 demonstrou diminuição do processo migratório, e o mesmo foi revertido quando houve a aplicação de um antagonista seletivo (SR144528), em contrapartida o estudo 3 não alterou a densidade da expressão de micróglia nos locais nos quais havia as placas seniles.

4.2 AGONISTAS DE CB2

Os agonistas de receptor CB2 foram avaliados pelas seguintes drogas: JWH-133, JWH-015, HU-308, MDA7 e AM1241 (Tabela 3).

Tabela 3 Caracterização da amostra: dados extraídos dos artigos para análise de drogas agonistas de CB2.

Nº	REFERÊNCIA	DROGA	MODELO	Controle de cálcio	Citocinas	Micróglia				Expressão de receptores canabinoides CB2
						Expressão	Migração	Pró-inflamatória	Anti-inflamatória	
5	RAMÍREZ et al., 2005	JWH-133	Modelo animal - ratos Wistar e tecido cerebral humano	-	↓	-	-	↓	-	
6	MARTIN-MORENO et al., 2012	JWH-133	Ratos transgênicos com APP	-	↓	↓	-	-	-	-
7	RIVAS-SANTISTEBAN et al., 2021	JWH-133	Human embryonic kidney HEK-293T; APPSw/Ind transgenic mice	-	-	↓	-	-	-	-
8	EHRHART et al., 2005	JWH-015	Murine primary culture microglial cells (N9)	-	↓	↓	-	-	-	-
9	MCCARTHY et al., 2016	JWH-015	Cultura de células (IMG e BV-2)	-	-	-	-	↓	-	-
10	LI et al., 2019	JWH-015	Modelo animal - Ratos transgênico	-	↑	-	-	↓	↑	-
11	MARTIN-MORENO et al., 2011	HU-308	Cultura celular do cortex de ratos (célula N13 e BV2)	S.A	-	-	↑↓	-	-	-
12	WU et al., 2013	MDA7	Modelo animal - Sprague-Dawley	-	↓	↓	-	-	-	↓
13	WU et al., 2017	MDA7	Modelo animal - Ratos transgênico	-	-	↓	-	-	-	-
14	EL-RAHMAN et al., 2022	AM1241	Modelo animal - Sprague-Dawley	-	↓	↓	-	-	-	-

Fonte: autoria própria.

Citocinas

Os trabalhos 5 e 9 utilizaram o mesmo composto o JWH-133, porém as avaliações realizadas foram diferentes, pois, o estudo 9 promoveu atenuação da produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-6), porém as quantidades continuaram elevadas. Já no estudo 5, houve apenas diminuição expressiva de TNF- α .

Os estudos 8 e 10 compartilham em comum a utilização da droga JWH-015, porém, os modelos de estudos e resultados se diferem entre si. Pois, foi identificado na análise 8 à atenuação da expressão do TNF- α , bem como a redução de INF- γ , porém neste último o processo ocorreu de forma mínima. Já no artigo 10, houve aumento da concentração de citocina anti-inflamatória Ym1.

Os artigos 12 e 14 utilizaram o mesmo modelo de estudos utilizando animais, porém as drogas utilizadas se divergem entre si. Enquanto na análise 12 foi utilizada o MDA7 que atenuou as concentrações de TNF- e IL1-, o estudo 14 usou o AM1241, analisou a expressão de citocinas pró e anti-inflamatórias, sendo que os resultados obtidos a partir desta análise identificaram a queda dos índices de TNF- e IL-6, e o aumento de IL-4 e IL-10, sendo que todos foram comparados com o grupo controle que sofreu apenas a indução para o desenvolvimento da DA.

Controle de cálcio

Em relação ao controle de cálcio, a droga HU-308 não exibiu nenhum efeito associado a diminuição ou aumento das concentrações de cálcio.

Micróglia

É importante destacar que todos os estudos que utilizaram agonista de CB2 tiveram resultados significativos em relação ao processo de modulação da micróglia. Sendo que isso pode ser observado pela diminuição da expressão da micróglia

destacado nos artigos 6, 7, 8, 11, 12, 13, e 14, ou a redução do estado pró-inflamatório observado em 5, 9 e 10.

Por conseguinte, o estudo 11 além de utilizar um agonista de receptor CB2 utilizou também um antagonista de receptor CB2, sendo que os resultados obtidos pela interação dos dois foi o aumento do efeito migratório da micróglia, porém, na ausência da droga antagonista, foi possível observar que o agonista promoveu a diminuição do processo de migração da micróglia.

O aumento observado na análise 14 foi relacionado a micróglia em seu estado anti-inflamatório.

Expressão de receptores canabínicos

Após a administração do β -amiloide¹⁻⁴⁰, foi possível identificar que o MDA7 promoveu a diminuição da expressão do receptor CB2 comparado com o grupo controle que recebeu apenas o β -amiloide¹⁻⁴⁰ e induziu o aumento da expressão dele.

4.3 ANTAGONISTAS DE CB2

Tabela 4 Caracterização da amostra: dados extraídos dos artigos para análise de drogas antagonistas de CB2.

Nº	REFERÊNCIA	DROGA	MODELO	Citocinas	Micróglia	Expressão de receptores canabínicos
					Ativação	CB2
15	WU et al., 2013	AM630	Modelo animal - Sprague-Dawley	↑	↑	↑
16	RIVAS-SANTISTEBAN et al., 2021	SR-144528	Human embryonic kidney HEK-293T; APPSw/Ind transgenic mice	-	↑	-

Fonte: autoria própria.

É importante destacar que as drogas categorizadas como antagonistas de receptor CB2 se diferem das demais (Tabela 4). Isto é em função da expressão de seus resultados, pois tanto o AM630 como o SR-144528 foram submetidos juntamente com drogas agonistas, a fim de avaliar se a resposta gerada inicialmente foi em função da ativação ou não do receptor canabinoide. Assim, os resultados dispostos nesta tabela fazem jus ao processo de antagonismo das drogas e consequentemente a versão dos resultados obtidos por outra droga agonista, que nestes casos o estudo 15 utilizou como agonista MDA7 e o 16 JWH-133.

4.4 ANTAGONISTAS DE NMDA

Tabela 5 Caracterização da amostra: dados extraídos dos artigos para análise de drogas antagonistas de NMDA.

Nº	REFERÊNCIA	DROGA	MODELO	Citocinas	Micróglia	Expressão de receptores canabinoides
					Ativação	CB1
17	RAMÍREZ et al., 2005	HU-210	Modelo animal - ratos Wistar e tecido cerebral humano	↓	↓	↓

Fonte: autoria própria.

É importante ressaltar que os compostos canabinoides não agem apenas nos receptores CB1 e/ou CB2, mas também em outros receptores presentes nas células neuronais, como receptor NMDA associado ao glutamato (Tabela 5).

Citocinas

O processo de modulação da liberação de citocinas pró-inflamatórias pode ser observado no estudo 17, pois nele foi analisado a influência de componentes β -amiloides com a administração do HU-210, sendo que neste caso houve diminuição específica de TNF- α .

Micróglia

Os efeitos identificados na micróglia foram relacionados ao processo de ativação. De modo que, o HU-210 foi aplicado no modelo de cultura celular, na qual obteve como resultado diminuição do processo de neurotoxicidade induzido pelo peptídeo β -amiloide²⁵⁻³⁵, devido a redução da interação destes compostos com a micróglia.

4.5 INIBIDOR DE MAGL

Tabela 6 . Caracterização da amostra: dados extraídos dos artigos para análise de drogas inibidoras da enzima de degradação MAGL.

Nº	REFERÊNCIA	DROGA	MODELO	Micróglia
				Ativação
18	CHEN et al., 2012	JZL 184	Modelo animal - Ratos transgênico	↓

Fonte: autoria própria.

Apenas um artigo pode ser relacionado ao grupo inibidor da enzima de degradação MAGL (Tabela 6). Diante disto, o estudo 18 avaliou a ação da droga JZL184 sob a expressão da micróglia na região do hipocampo. Sendo que os resultados obtidos demonstraram diminuição da ativação da micróglia neste local.

4.6 INIBIDOR DE FAAH

Tabela 7 Caracterização da amostra: dados extraídos dos artigos para análise de drogas inibidoras da enzima de degradação FAAH.

Nº	REFERÊNCIA	DROGA	MODELO	Citocinas	Micróglia
					Pró-inflamatória
19	GRIECO et al., 2021	URB597	Cultura celular - animal	↓↑	↓

Fonte: autoria própria.

Assim como os inibidores de MAGL, o grupo de inibidores de FAAH foram avaliados por apenas um estudo, sendo neste caso a droga analisada foi a URB597 (Tabela 7).

Citocinas

O estudo analisou a expressão de citocinas tanto pró-inflamatória, como anti-inflamatórias. E os resultados obtidos demonstraram que a presença do URB597 promoveu o aumento da IL-10 e TGN- β comparado com o controle. Em contrapartida, o grupo que foi tratado apenas com β -amiloide²⁵⁻³⁵ obteve aumento da expressão de IL-1 β e TNF- α quando comparado ao grupo controle.

Micróglia

Em relação a análise do processo de modulação da micróglia, foi possível avaliar que, o URB597 promoveu diminuição da expressão da micróglia induzida pela presença da β -amiloide²⁵⁻³⁵. Além da atenuação do processo de ativação, houve também a supressão da migração das células BV-2. As avaliações realizadas neste modelo de estudo, na qual utilizaram apenas a URB597 não obtiveram os mesmos resultados, pois não houve nenhum efeito relacionado ao processo migratório da micróglia.

A alteração do fenótipo da micróglia foi avaliada por meio da expressão de biomarcadores, sendo eles o iNOS (M1) e Arg-1 (M2). A administração do URB597 na presença de β -amiloide promoveu o aumento do Arg-1 e diminuição do iNOS, podendo assim, compreender a possível presença de micróglia do tipo M2. Por conseguinte, a droga promoveu o aumento da sobrevivência neuronal, devido a diminuição do processo de morte induzida.

Todas as drogas analisadas promoveram efeito modulatório sobre a micróglia, porém, elas se diferem em vista do mecanismo/ alvo de ação e do modelo experimental.

BENITO *et al.*, 2003 iniciou os estudos demonstrando uma relação entre o sistema endocanabinoide e as células gliais com destaque para a micróglia sob a doença de Alzheimer. De modo que, a presença das placas seniles promoveu o aumento da micróglia e esta estava associada com o aumento da expressão do receptor CB2. Com base neste achado, foi possível estabelecer novas perspectivas em relação as terapias utilizadas na DA a partir dos canabinoides e o seu uso direcionado sobre as células microgliais.

O ciclo neuroinflamatório crônico induzido pelo depósito de placas β -amiloides promoveu a ativação excessiva da micróglia e como consequência disto, houve o aumento da sua atividade pró-inflamatório. A atenuação deste ciclo inflamatório pode ser observada nos artigos selecionados para a composição deste estudo, no qual demonstraram a diminuição do processo de ativação da micróglia (EL-RAHMAN *et al.*, 2022; RIVAS-SANTISTEBAN *et al.*, 2021; WU *et al.*, 2017; WU *et al.*, 2013; MARTIN-MORENO *et al.*, 2012; CHEN *et al.*, 2012; RAMÍREZ *et al.*, 2005; EHRHART *et al.*, 2005), independente do seu alvo de ação, receptores ou enzimas. Porém, foi possível observar que grande parte dos estudos foram direcionados a análise do receptor CB2.

Em função disso, 5 drogas diferentes caracterizadas como agonistas de receptor CB2 foram selecionadas (JWH-015, JWH-133, AM1421, MDA7 e HU-308), na qual, os efeitos variaram entre expressão de citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias, alterações funcionais na micróglia e expressão de receptores canabinoides (EL-RAHMAN *et al.*, 2022; RIVAS-SANTISTEBAN *et al.*, 2021; LI *et al.*, 2019; WU *et al.*, 2017; MCCARTHY *et al.*, 2016; WU *et al.*, 2013; MORENO *et al.*, 2012; MARTIN-MORENO *et al.*, 2011; MARTIN- RAMÍREZ *et al.*, 2005; EHRHART *et al.*, 2005). As transformações no fenótipo da micróglia sustentam a hipótese de que a mudança do estado pró-inflamatório para o anti-inflamatório pode ocasionar efeitos significativos na supressão da cascata neuroinflamatória. E isso pode ser verificado no estudo de MA (2015) em que demonstrou que o pré-tratamento com AM1421, em modelo de cultura celular de micróglia N9 está relacionado com a alteração do estado M1 para o M2 a partir da modulação do receptor CB2. LI (2019) demonstraram resultados na alteração do fenótipo M1 para o M2 e aumento da expressão de citocinas anti-inflamatórias associada ao processo de supressão massiva da cascata

neuroinflamatória induzida pelos peptídeos β -amiloide. Esta análise suportou a teoria que, a compreensão das características morfológicas e funcionais da micróglia sob a doença de Alzheimer, sustenta a hipótese de que a atenuação do fenótipo pró-inflamatório pode auxiliar na redução dos depósitos de placas seniles, prevenindo a neurotoxicidade induzida, sendo um mecanismo de retardo mínimo da neurodegeneração relacionada a esta célula e a fisiopatologia desta doença (CONDELLO *et al.*, 2015; WANG; COLONNA, 2019).

Enquanto os resultados relacionados aos agonistas de CB2 contribuíram com as características modulatória do processo inflamatório, os estudos em modelo animal, Sprague Dawley, utilizando antagonistas de CB2, sustentam a hipótese de que a ativação do receptor CB2 é primordial para a geração do efeito primário, pois foi observado que a inibição deste receptor promoveu a reversão dos efeitos identificados na presença de um agonista (WU *et al.*, 2013; RIVAS-SANTISTEBAN *et al.*, 2021).

O aumento da expressão de receptores canabinoides foram associados a elevação da presença das células micrógliais, sendo que esta hipótese foi sustentada pelo estudo de WU (2013) em que observou um efeito supressório da droga MDA7 sob a expressão da micróglia e este favorecia com a diminuição da presença dos receptores canabinoides do tipo 2.

Ao observar a disponibilidade de terapias que possam promover alterações no sistema neuroimunológico do paciente portador de DA, foi possível verificar que estudos demonstraram ausência de efetividade terapêutica relacionado a aplicação de drogas anti-inflamatórias comuns. Pois, uma vez introduzida na prática clínica, foi observado que anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais podem promover a expressão exacerbada de efeitos adversos em pacientes com DA, provocando alterações cardíacas, podendo levar a óbito (JATURAPARPOTN *et al.*, 2012). Além disso, medicamentos utilizados no tratamento de outras patologias demonstraram ter um potencial alternativo na doença de Alzheimer, como a metformina, que clinicamente é aplicado em pacientes portadores de Diabetes mellitus do tipo II. OU (2018) demonstrou em modelo animal (APP/PS1 mice), que a aplicação de metformina em ratos pode causar alterações na ativação da micróglia, expressão de citocinas pró-inflamatórias e melhoria na cognição dos animais. A partir disso, é possível notar o crescimento de estudos que avaliam um tratamento direcionado a supressão do processo neuroinflamatório.

As limitações deste estudo levam em consideração a ausência de uma padronização relacionado a metodologia analisada. Em vista disso, é necessário que se estabeleça novas pesquisas, em que padronizem um modelo eficiente, visando inicialmente a modulação por agonistas de CB2, e a partir disto selecionar as potenciais drogas aprimorando o modelo animal e cultura até chegar nas fases clínicas em modelo humano, sobre a micróglia. Para isso, pode ser necessário que haja a utilização de marcadores específicos em que possa ser analisada a expressão da célula e conseqüentemente mensurar a produção de substâncias endocanabinoides.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo identificou novos alvos de ação visando o tratamento da Doença de Alzheimer, sendo eles: os receptores canabinoides e as enzimas de degradação dos endocanabinoides.

Em vista disso, foi avaliado as ações produzidas pelas drogas canabinoides na promoção da supressão do processo neuroinflamatório na patogenia do Alzheimer utilizando como agente modulador as células neuroimunológica – a micróglia.

Devido a micróglia ser uma célula imunológica, foi observado que, a ativação do receptor CB2 promoveu resultados significativos, pois este conseguiu promover efeitos neuromodulatórios tanto na migração, expressão, anti-inflamatório e pró-inflamatório da micróglia. Juntamente a isto, houve a atenuação de citocinas inflamatórias e espécies reativas de oxigênio que auxiliam no processo inflamatório.

Em virtude disso, é importante notar que as drogas propostas foram eficientes no tratamento para os modelos apresentados, no entanto, a ausência de avanços nestes testes tornar-se difícil compreender como esses resultados seriam se fossem aplicados em humanos. Assim, é de suma importância o avanço dos testes para a fase clínica para a compreensão dos possíveis efeitos gerados.

REFERÊNCIAS

- ASHTON, John; GLASS, Michelle. The Cannabinoid CB2 Receptor as a Target for Inflammation-Dependent Neurodegeneration. **Current Neuropharmacology**, [S.L.], v. 5, n. 2, p. 73-80, 1 jun. 2007.
- BENITO, Cristina; NÓÑEZ, Estefanía; TOLÓN, Rosa M.; CARRIER, Erica J.; RÁBANO, Alberto; HILLARD, Cecilia J.; ROMERO, Julián. Cannabinoid CB2Receptors and Fatty Acid Amide Hydrolase Are Selectively Overexpressed in Neuritic Plaque-Associated Glia in Alzheimer's Disease Brains. **The Journal Of Neuroscience**, [S.L.], v. 23, n. 35, p. 11136-11141, 3 dez. 2003.
- BORST, Katharina; DUMAS, Anaëlle Aurelie; PRINZ, Marco. Microglia: immune and non-immune functions. **Immunity**, [S.L.], v. 54, n. 10, p. 2194-2208, out. 2021.
- BREIJYEH, Zeinab; KARAMAN, Rafik. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: causes and treatment. **Molecules**, [S.L.], v. 25, n. 24, p. 5789, 8 dez. 2020.
- BRUNKAN, A. L.; GOATE, A. M.. Presenilin function and gamma-secretase activity. **Journal Of Neurochemistry**, [S.L.], v. 93, n. 4, p. 769-792, maio 2005.
- CAI, Zhiyou; HUSSAIN, M. Delwar; YAN, Liang-Jun. Microglia, neuroinflammation, and beta-amyloid protein in Alzheimer's disease. **International Journal Of Neuroscience**, [S.L.], v. 124, n. 5, p. 307-321, 12 set. 2013.
- CHAN, W.y.; KOHSAKA, S.; REZAIE, P.. The origin and cell lineage of microglia—New concepts. **Brain Research Reviews**, [S.L.], v. 53, n. 2, p. 344-354, fev. 2007.
- CHEN, Rongqing; ZHANG, Jian; WU, Yan; WANG, Dongqing; FENG, Guoping; TANG, Ya-Ping; TENG, Zhaoqian; CHEN, Chu. Monoacylglycerol Lipase Is a Therapeutic Target for Alzheimer's Disease. **Cell Reports**, [S.L.], v. 2, n. 5, p. 1329-1339, nov. 2012.
- CONDELLO, Carlo; YUAN, Peng; SCHAIN, Aaron; GRUTZENDLER, Jaime. Microglia constitute a barrier that prevents neurotoxic protofibrillar A β 42 hotspots around plaques. **Nature Communications**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 1-14, 29 jan. 2015.
- CRISTINO, Luigia; BISOGNO, Tiziana; MARZO, Vincenzo di. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. **Nature Reviews Neurology**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 9-29, 12 dez. 2019.
- DU, Jing-Jing; LIU, Zhi-Qin; YAN, Yue; XIONG, Jing; JIA, Xiao-Tao; DI, Zheng-Li; REN, Jing-Jing. The Cannabinoid WIN 55,212-2 Reduces Delayed Neurologic Sequelae After Carbon Monoxide Poisoning by Promoting Microglial M2 Polarization Through ST2 Signaling. **Journal Of Molecular Neuroscience**, [S.L.], v. 70, n. 3, p. 422-432, 15 nov. 2019.
- EHRHART, Jared; OBREGON, Demian; MORI, Takashi; HOU, Huayan; SUN, Nan; BAI, Yun; KLEIN, Thomas; FERNANDEZ, Francisco; TAN, Jun; SHYTLE, R Douglas. Stimulation of cannabinoid receptor 2 (CB2) suppresses microglial activation. **Journal Of Neuroinflammation**, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 1-13, dez. 2005.
- EL-RAHMAN, Sahar S. Abd; FAYED, Hany M.. Improved cognition impairment by activating cannabinoid receptor type 2: modulating creb/bdnf expression and impeding tlr-4/nfkb65/m1 microglia signaling pathway in d-galactose-injected ovariectomized rats. **Plos One**, [S.L.], v. 17, n. 3, p. 1-21, 29 mar. 2022.

- FERRISI, Rebecca; CENI, Costanza; BERTINI, Simone; MACCHIA, Marco; MANERA, Clementina; GADO, Francesca. Medicinal Chemistry approach, pharmacology, and neuroprotective benefits of CB2R modulators in neurodegenerative diseases. **Pharmacological Research**, [S.L.], v. 170, p.105607, ago. 2021.
- FORTEA, Juan; ZAMAN, Shahid H; HARTLEY, Sigan; RAFIL, Michael s; HEAD, Elizabeth; CARMONA-IRAGUI, Maria. Alzheimer's disease associated with Down syndrome: a genetic form of dementia. **The Lancet Neurology**, [S.L.], v. 20, n. 11, p. 930-942, nov. 2021.
- GÜLCK, Thies; MØLLER, Birger Lindberg. Phytocannabinoids: origins and biosynthesis. **Trends In Plant Science**, [S.L.], v. 25, n. 10, p. 985-1004, out. 2020.
- GRIECO, Maddalena; CARIS, Maria Giovanna de; MAGGI, Elisa; ARMELI, Federica; COCCURELLO, Roberto; BISOGNO, Tiziana; D'ERME, Maria; MACCARRONE, Mauro; MANCINI, Patrizia; BUSINARO, Rita. Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) Inhibition Modulates Amyloid-Beta-Induced Microglia Polarization. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 22, n. 14, p. 1-21, 19 jul. 2021.
- KAUR, Charanjit; HAO, Ai-Jun; WU, Ching-Hsiang; LING, Eng-Ang. Origin of microglia. **Microscopy Research And Technique**, [S.L.], v. 54, n. 1, p. 2-9, 2001.
- KAUR, Darshpreet; SHARMA, Vivek; DESHMUKH, Rahul. Activation of microglia and astrocytes: a roadway to neuroinflammation and alzheimer's disease. **Inflammopharmacology**, [S.L.], v. 27, n. 4, p. 663-677, 14 mar. 2019.
- KAZIM, Syed Faraz; IQBAL, Khalid. Neurotrophic factor small-molecule mimetics mediated neuroregeneration and synaptic repair: emerging therapeutic modality for alzheimer's disease. **Molecular Neurodegeneration**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-16, 11 jul. 2016.
- KOPPEL, Jeremy; VINGTDEUX, Valerie; MARAMBAUD, Philippe; D'ABRAMO, Cristina; JIMENEZ, Heidy; STAUBER, Mark; FRIEDMAN, Rachel; DAVIES, Peter. CB2 Receptor Deficiency Increases Amyloid Pathology and Alters Tau Processing in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease. **Molecular Medicine**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 29-36, 30 out. 2013.
- KOVACIC, Peter; SOMANATHAN, Ratnasamy. Clinical Physiology and Mechanism of Dizocilpine (MK-801): electron transfer, radicals, redox metabolites and bioactivity. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 13-22, 2010.
- HIPPIUS, Hanns; NEUNDÖRFER, Gabriele. The discovery of Alzheimer's disease. **Dialogues In Clinical Neuroscience**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 101-108, 31 mar. 2003.
- JATURAPATPORN, Darin; ISAAC, Mokhtar Gad El Kareem Nasr; MCCLEERY, Jenny; TABET, Naji. Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [S.L.], p. 1-54, 15 fev. 2012.

LI, Chao; SHI, Jingpu; WANG, Bo; LI, Jin; JIA, Huiqun. CB2 cannabinoid receptor agonist ameliorates novel object recognition but not spatial memory in transgenic APP/PS1 mice. **Neuroscience Letters**, [S.L.], v. 707, p. 134286, ago. 2019.

LU, Hui-Chen; MACKIE, Ken. Review of the Endocannabinoid System. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, [S.L.], v. 6, n. 6, p. 607-615, jun. 2021.

MA, Lei; JIA, Ji; LIU, Xiangyu; BAI, Fuhai; WANG, Qiang; XIONG, Lize. Activation of murine microglial N9 cells is attenuated through cannabinoid receptor CB2 signaling. **Biochemical And Biophysical Research Communications**, [S.L.], v. 458, n. 1, p. 92-97, fev. 2015.

MARTÍN-MORENO, Ana María; REIGADA, David; RAMÍREZ, Belén G.; MECHOULAM, R.; INNAMORATO, Nadia; CUADRADO, Antonio; CEBALLOS, María L. de. Cannabidiol and Other Cannabinoids Reduce Microglial Activation In Vitro and In Vivo: relevance to alzheimer's disease. **Molecular Pharmacology**, [S.L.], v. 79, n. 6, p. 964-973, 24 fev. 2011.

MARTÍN-MORENO, Ana María; BRERA, Begoña; SPUCH, Carlos; CARRO, Eva; GARCÍA-GARCÍA, Luis; DELGADO, Mercedes; A POZO, Miguel; INNAMORATO, Nadia G; CUADRADO, Antonio; CEBALLOS, María L de. Prolonged oral cannabinoid administration prevents neuroinflammation, lowers β -amyloid levels and improves cognitive performance in Tg APP 2576 mice. **Journal Of Neuroinflammation**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 1-15, 16 jan. 2012.

MARZO, Vincenzo di; STELLA, Nephi; ZIMMER, Andreas. Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain. **Nature Reviews Neuroscience**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 30-42, 19 dez. 2014.

MARZO, Vincenzo di; PISCITELLI, Fabiana. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. **Neurotherapeutics**, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 692-698, 14 ago. 2015.

MCCARTHY, Ryan C.; LU, Dah-Yuu; ALKHATEEB, Ahmed; GARDECK, Andrew M.; LEE, Chih-Hao; WESSLING-RESNICK, Marianne. Characterization of a novel adult murine immortalized microglial cell line and its activation by amyloid-beta. **Journal Of Neuroinflammation**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 1-15, 27 jan. 2016.

MURPHY, Niamh; COWLEY, Thelma R; BLAU, Christoph W; DEMPSEY, Colin N; NOONAN, Janis; GOWRAN, Aoife; TANVEER, Riffat; OLANGO, Weredeslam M; FINN, David P; A CAMPBELL, Veronica. The fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 exerts anti-inflammatory effects in hippocampus of aged rats and restores an age-related deficit in long-term potentiation. **Journal Of Neuroinflammation**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 79, 26 abr. 2012.

NAVARRO, Gemma; BORROTO-ESCUELA, Dasiel; ANGELATS, Edgar; ETAYO, Íñigo; REYES-RESINA, Irene; PULIDO-SALGADO, Marta; RODRÍGUEZ-PÉREZ, Ana I.; CANELA, Enric I.; SAURA, Josep; LANCIEGO, José Luis. Receptor-

heteromer mediated regulation of endocannabinoid signaling in activated microglia. Role of CB1 and CB2 receptors and relevance for Alzheimer's disease and levodopa-induced dyskinesia. **Brain, Behavior, And Immunity**, [S.L.], v. 67, p. 139-151, jan. 2018.

PAULA, Vanessa de Jesus R. de; GUIMARÃES, Fabiana Meira; DINIZ, Breno Satler; FORLENZA, Orestes Vicente. Neurobiological pathways to Alzheimer's disease: amyloid-beta, tau protein or both?. **Dementia & Neuropsychologia**, [S.L.], v. 3, n. 3, p. 188-194, set. 2009.

POIRIER, J; DELISLE, M C; QUIRION, R; AUBERT, I; FARLOW, M; LAHIRI, D; HUI, S; BERTRAND, P; NALBANTOGLU, J; GILFIX, B M. Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 92, n. 26, p. 12260-12264, 19 dez. 1995.

PRILLER, C. et al. Synapse Formation and Function Is Modulated by the Amyloid Precursor Protein. **Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 27, p. 7212–7221, 5 jul. 2006.

OTTANI, Alessandra; GIULIANI, Daniela. HU 210: a potent tool for investigations of the cannabinoid system. **Cns Drug Reviews**, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 131-145, 7 jun. 2006.

OU, Zhenri; KONG, Xuejian; SUN, Xiangdong; HE, Xiaosong; ZHANG, Le; GONG, Zhuo; HUANG, Jingyi; XU, Biao; LONG, Dahong; LI, Jianhua. Metformin treatment prevents amyloid plaque deposition and memory impairment in APP/PS1 mice. **Brain, Behavior, And Immunity**, [S.L.], v. 69, p. 351-363, mar. 2018.

ROJAS, Hugo; RITTER, Cristiane; PIZZOL, Felipe dal. Mecanismos de disfunção da barreira hematoencefálica no paciente criticamente enfermo: ênfase no papel das metaloproteinases de matriz. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 222-227, jun. 2011.

QIAO, Chenye; LIU, Zongjian; QIE, Shuyan. The Implications of Microglial Regulation in Neuroplasticity-Dependent Stroke Recovery. **Biomolecules**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 571, 21 mar. 2023.

RAINA, Parminder; SANTAGUIDA, Pasqualina; ISMAILA, Afisi; PATTERSON, Christopher; COWAN, David; LEVINE, Mitchell; BOOKER, Lynda; OREMUS, Mark. Effectiveness of Cholinesterase Inhibitors and Memantine for Treating Dementia: evidence review for a clinical practice guideline. **Annals Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 148, n. 5, p. 379, 4 mar. 2008.

RAMÍREZ, Belén G.; BLÁZQUEZ, Cristina; PULGAR, Teresa Gómez del; GUZMÁN, Manuel; CEBALLOS, María L. de. Prevention of Alzheimer's Disease Pathology by Cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. **The Journal Of Neuroscience**, [S.L.], v. 25, n. 8, p. 1904-1913, 23 fev. 2005.

RIVAS-SANTISTEBAN, Rafael; LILLO, Alejandro; LILLO, Jaume; REBASSA, Joan-Biel; CONTESTÍ, Joan S.; SAURA, Carlos A.; FRANCO, Rafael; NAVARRO, Gemma. N-Methyl-D-aspartate (NMDA) and cannabinoid CB2 receptors form functional complexes in cells of the central nervous system: insights into the

therapeutic potential of neuronal and microglial nmda receptors. **Alzheimer'S Research & Therapy**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 1-15, 8 nov. 2021.

SCHEINER, Matthias; DOLLES, Dominik; GUNESCH, Sandra; HOFFMANN, Matthias; NABISSI, Massimo; MARINELLI, Oliviero; NALDI, Marina; BARTOLINI, Manuela; PETRALLA, Sabrina; POETA, Eleonora. Dual-Acting Cholinesterase–Human Cannabinoid Receptor 2 Ligands Show Pronounced Neuroprotection in Vitro and Overadditive and Disease-Modifying Neuroprotective Effects in Vivo. **Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 62, n. 20, p. 9078-9102, 14 out. 2019.

TALWAR, Ashna; ESTES, Emily; APARASU, Rajender; REDDY, Doodipala Samba. Clinical efficacy and safety of cannabidiol for pediatric refractory epilepsy indications: a systematic review and meta-analysis. **Experimental Neurology**, [S.L.], v. 359, p. 114238, jan. 2023.

THOMAS, W. Eric. Brain macrophages: evaluation of microglia and their functions. **Brain Research Reviews**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 61-74, jan. 1992.

VIDAL-ITRIAGO, Andrés; RADFORD, Rowan A. W.; ARAMIDEH, Jason A.; MAUREL, Cindy; SCHERER, Natalie M.; DON, Emily K.; LEE, Albert; CHUNG, Roger S.; GRAEBER, Manuel B.; MORSCH, Marco. Microglia morphophysiological diversity and its implications for the CNS. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 13, p. 1-16, 19 out. 2022.

WAKE, Hiroaki; MOORHOUSE, Andrew J.; NABEKURA, Junichi. Functions of microglia in the central nervous system – beyond the immune response. **Neuron Glia Biology**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 47-53, fev. 2011.

WANG, Shoutang; COLONNA, Marco. Microglia in Alzheimer's disease: a target for immunotherapy. **Journal Of Leukocyte Biology**, [S.L.], v. 106, n. 1, p. 219-227, 6 fev. 2019.

WU, Jiang; BIE, Bihua; YANG, Hui; XU, Jijun J.; BROWN, David L.; NAGUIB, Mohamed. Activation of the CB2 receptor system reverses amyloid-induced memory deficiency. **Neurobiology Of Aging**, [S.L.], v. 34, n. 3, p. 791-804, mar. 2013.