

Erika Cecon

**Sistema melatonérgico como alvo do
peptídeo β -amiloide**

**The melatonergic system as a target of
amyloid- β peptide**

São Paulo

2014

Erika Cecon

**Sistema melatonérgico como alvo do
peptídeo β -amiloide**

**The melatonergic system as a target of
amyloid- β peptide**

Tese apresentada ao Instituto de
Biotecnologia da Universidade de São
Paulo, para a obtenção de Título de
Doutor em Ciências, na Área de
Fisiologia Geral.

Orientadora:

Prof^a Dr^a Regina Pekelmann Markus

São Paulo

2014

FICHA CATALOGRÁFICA

Cecon, Erika

Sistema Melatonérgico como Alvo do Peptídeo β -Amiloide / Erika Cecon ; orientadora Dra. Regina P. Markus. -- São Paulo, 2014.
157 f.

Tese (Doutorado) – Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo. Departamento de Fisiologia.

1. Glândula pineal. 2. Doença de Alzheimer. 3. Melatonina. I. Universidade de São Paulo. Instituto de Biociências. Departamento de Fisiologia. II. Título.

COMISSÃO JULGADORA

Prof.(a) Dr.(a)

Prof.(a) Dr.(a)

Prof.(a) Dr.(a)

Prof.(a) Dr.(a)

Prof.(a) Dr.(a) Orientador(a)

*À minha família e
à todos que contribuíram
para a realização deste trabalho.*

“Agir, eis a inteligência verdadeira. Serei o que quiser.
Mas tenho que querer o que for.
O êxito está em ter êxito, e não em ter condições de êxito.
Condições de palácio tem qualquer terra larga,
mas onde estará o palácio se não o fizerem ali?”

Fernando Pessoa

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pelas oportunidades e pelas pessoas que tem colocado em meu caminho e por iluminar minha trajetória.

Agradeço a todos da minha **família**, que sempre me ofereceram apoio e amor incondicionais e compreenderam a distância que por vezes se fez necessária durante a execução deste projeto. Tenho muito orgulho em fazer parte desta família tão unida, vocês são meu porto-seguro. Agradeço principalmente ao meu pai **Antonio Carlos** e à minha mãe **Sueli** por todo incentivo, apoio e por serem meu maior exemplo de que não existem limites nas conquistas quando há esforço e dedicação. À minha irmã **Letícia** e meu cunhado **Chicão**, por serem também exemplos de dedicação e por compartilharem comigo o gosto pela ciência, sempre me apoiando. Ao meu afilhado **Luigi**, por alegrar e iluminar nossas vidas com sua presença. E ao meu noivo **Elton**, por toda a paciência, companheirismo, cumplicidade e compreensão ao longo de todos esses anos.

Agradeço especialmente a todos aqueles que em algum momento participaram desta jornada no **laboratório de Cronofarmacologia**. Aos amigos Pedro, Eduardo, Daiane, Marina, Camila, Marco, Cláudia, Leila, Sanseray, Michelle, Eliana, Flávia, Adriessa, Eugênia, Gabis, Letícia, Luis e Luciana, por todos os momentos compartilhados e pelos diferentes ensinamentos que me proporcionaram. Aos técnicos Eduardo e Débora, por todo o auxílio prestado, pela amizade e por tornarem o laboratório um lugar muito agradável de se trabalhar. A todos os novos membros desta família, obrigada pela compreensão nesses últimos meses. Agradeço ainda a todos do laboratório do **Institut Cochlin**, pela hospitalidade e por todo aprendizado durante os 4 meses de convivência, e ao professor **Ralf Jockers**, por todo apoio, orientação, auxílio e contribuição a este trabalho.

Agradeço aos professores Pedro, Luciana e Zulma, pelas contribuições no desenvolvimento deste projeto, por toda orientação e amizade. E agradeço em especial à professora **Regina**, pela orientação ao longo de todos esses anos e também por tantos outros ensinamentos que contribuíram muito para meu crescimento pessoal e profissional, muito obrigada pela amizade e confiança.

Agradeço aos demais laboratórios e funcionários de Dep. de Fisiologia por todo o auxílio prestado e pela ótima convivência.

Agradeço ainda ao apoio financeiro das agências FAPES, CAPES e CNPq, sem o qual este trabalho não teria sido realizado.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	13
1. ANATOMIA E FISIOLOGIA DO SISTEMA MELATONÉRGICO.....	14
1.1 <i>A glândula pineal</i>	14
1.2 <i>Efeitos da melatonina</i>	20
1.3 <i>Mecanismos de ação da melatonina</i>	23
2. INTERAÇÕES ENTRE O SISTEMA MELATONÉRGICO E O SISTEMA IMUNOLÓGICO: O EIXO IMUNE-PINEAL.....	29
2.1 <i>Fator de transcrição NFκB</i>	32
3. SISTEMA MELATONÉRGICO EM CONDIÇÕES PATOLÓGICAS - DOENÇA DE ALZHEIMER.....	37
3.1 <i>Peptídeo β-amiloide</i>	40
CONCLUSÕES	46
RESUMO	47
ABSTRACT	49
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
ANEXO 1	82

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HTP	5-hidroxitriptofano
Aβ	peptídeo beta amiloide
APP	proteína precursora amiloide
AA-NAT	enzima arilalquilamina N-acetiltransferase
ACh	acetilcolina
ASMT	enzima acetilserotonina metiltransferase
AD	doença de Alzheimer
AFMK	N1-acetil-N2-formil-5-metoxiquinuramina
AMK	N1-acetil-5-metoxiquinuramina
AMPA	receptor de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico
AMPc	monofosfato cíclico de adenosina
AP-1	proteína ativadora 1
AT₂	receptor de angiotensina II
ATP	adenosina trifosfato
BCG	Bacilo Calmette-Guerin
BRET	transferência de energia bioluminescente por ressonância
COX	enzima ciclooxigenase
CREB	proteína de ligação ao elemento responsivo ao AMPc
DAMPs	padrões moleculares associados a dano
DMEM	do inglês, <i>Dulbecco's modified Eagle's medium</i>
DNA	ácido desoxirribonucleico
EMSA	ensaio de eletromobilidade em gel
GABA	ácido gama-aminobutírico
GAPDH	enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase
GPCR	receptor acoplado à proteína G
GSK3	enzima glicogênio sintase quinase
HIOMT	enzima hidroxindol-O-metiltransferase
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
ICAM	molécula de adesão intercelular
I-Mel	2-iodomelatonina
IFN	interferon
IκB	proteína inibitória kappa B
IKK	enzima quinase de I κ B
IL	interleucina
IP₃	inositol trifosfato
iNOS	sintase do óxido nítrico induzível

ISO	Isoproterenol
LPS	lipopolissacarídeo de bactérias gram-negativas
LTP	potenciação de longa duração
MAPK	enzimas quinases ativadas por mitógenos
MEK	enzima MAP quinase-quinase regulada por sinal extracelular
ERK	enzima quinase regulada por sinal extracelular
mACh	receptor colinérgico muscarínico
μM	micromolar
mM	milimolar
MTR	receptor de melatonina
NAS	N-acetilserotonina
nACh	receptor colinérgico nicotínico
NF-κB	fator nuclear kappa B
NK	células <i>natural killers</i>
nM	nanomolar
NMDA	receptor de N-metil D-aspartato
NSQ	núcleo supraquiasmático
PAMPs	padrões moleculares associados a patógenos
PDTC	pirrolidinaditiocarbamato
PKA	proteína quinase dependente de AMPc
PKC	proteína quinase depende de cálcio
PLC	enzima fosfolipase C
pM	picomolar
PVN	núcleo paraventricular hipotalâmico
RNA	ácido ribonucleico
RNAm	RNA mensageiro
RLuc	enzima <i>Renilla</i> luciferase
ROR/RZR	família de receptores nucleares do ácido retinóico
ROS	espécies reativas de oxigênio
SNC	sistema nervoso central
TAD	domínio de transativação
TLR	receptores do tipo <i>toll</i>
TNF	fator de necrose tumoral
VCAM	molécula de adesão de célula vascular
YFP	proteína fluorescente amarela, do inglês <i>yellow fluorescent protein</i>

INTRODUÇÃO

“Só sabemos com exatidão quando sabemos pouco; à medida que vamos adquirindo conhecimentos, instala-se a dívida.”

Johann Wolfgang von Goethe

INTRODUÇÃO

A melatonina é o hormônio produzido pela glândula pineal de maneira rítmica, em sincronia com a informação luminosa ambiental. A função cronobiótica da melatonina, atuando no ajuste de processos fisiológicos rítmicos ao ciclo claro/escuro ambiental é certamente sua função mais conhecida. No entanto, as propriedades desta molécula vão muito além de seus efeitos cronobióticos, apresentando uma grande variedade de ações, muitas das quais são de grande potencial terapêutico. A glândula pineal, o hormônio melatonina e os receptores específicos que medeiam as ações da melatonina compõem o chamado sistema melatonérgico. Diversos estudos têm demonstrado que este sistema encontra-se alterado em diversas patologias, especialmente no caso da doença neurodegenerativa conhecida como a doença de Alzheimer (AD, do inglês *Alzheimer's disease*), em que é relatada uma redução drástica na produção de melatonina pela glândula pineal desde os primeiros estágios da doença e alteração na expressão dos receptores de melatonina em algumas áreas encefálicas. Ampliar o entendimento dos mecanismos de ação que mediam a disfunção do sistema melatonérgico permitirá não só uma melhor compreensão da fisiopatologia de AD, como também uma caracterização de possíveis marcadores biológicos dos estágios iniciais da doença. Além disso, o conhecimento das alterações do sistema melatonérgico nesta patologia é fundamental para o desenvolvimento de protocolos terapêuticos com o uso coadjuvante de melatonina ou seus análogos no tratamento de pacientes com doença de Alzheimer.

1. Anatomia e fisiologia do sistema melatonérgico

1.1 A glândula pineal

A glândula pineal foi primeiramente descrita por Galeno, no século II, com base nas descrições prévias feitas pelo anatomista grego Herophilus (325-280 a.C.). O nome “pineal” advém da descrição de seu formato de pinha, *pineae* em latim. Por ser uma estrutura única no cérebro, contrapondo-se às demais estruturas que são bilaterais, e pela sua posição central no cérebro de humanos, foi postulado que a pineal exercesse um papel também central, controlando o fluxo dos pensamentos entre os hemisférios cerebrais (revisto por Axelrod, 1974). Séculos depois, já em 1662, o filósofo francês René Descartes (1596-1650) também atribuiu à pineal uma função metafísica, segundo a qual este órgão ímpar seria a sede da alma, o local onde o espírito animal se integraria ao corpo físico, controlando seus movimentos e percepções. Seu relato dizia ainda que a glândula pineal recebia as informações provenientes dos nossos olhos sobre o mundo real, gerando e transmitindo ao resto do corpo a resposta adequada que deveria ser executada (revisto por Arendt, 1995). Nota-se que a descrição feita por Descartes pelo método dedutivo estava bem adequada ao que sabemos atualmente sobre a função da pineal, na medida em que a considerou um importante elo de ligação entre o mundo exterior e o meio interno.

Por muito tempo acreditou-se que a pineal de humanos era somente um órgão vestigial, correspondente ao órgão parietal (ou “terceiro olho”) que tem função de fotorrecepção nos vertebrados inferiores (Dandy, 1915; Oksche, 1965). A primeira função da pineal foi descrita em 1917, com a observação de que extratos de pineais de bovinos alterava a coloração da pele de anfíbios. Na década de 50, o

dermatologista Aaron B. Lerner isolou o composto ativo presente nestes extratos e o denominou de melatonina (Lerner *et al.*, 1958, 1960). Estudos subsequentes caracterizaram rapidamente a via de síntese e metabolização desse novo hormônio, os locais onde ocorre sua produção e até mesmo o caráter rítmico com que a pineal o produz (Lerner *et al.*, 1960; Axelrod & Weissbach, 1961; Quay, 1963, 1964; Klein & Weller, 1970).

A glândula pineal é um órgão neuroendócrino, diferenciado durante o desenvolvimento embrionário a partir de uma evaginação do teto do terceiro ventrículo. A pineal corresponde também a um dos órgãos circumventriculares, o que implica que está localizada fora da barreira hematoencefálica. Anatomicamente, a pineal é descrita como parte do epítalamo e, portanto, do diencéfalo. Na maioria dos mamíferos a glândula pineal situa-se dorsalmente à região caudal do diencéfalo, entre as comissuras habenular e posterior, ocupando uma posição bem centralizada no encéfalo, conforme observa-se na figura 1. Nos roedores, a glândula apresenta uma forma mais alongada e localização mais superficial devido a uma migração do órgão na direção dorso-caudal, mas sua porção profunda mantém-se na região circumventricular (Møller & Baeres, 2002). Estruturalmente, a glândula pineal é composta por diversos tipos celulares, sendo que aproximadamente 80% das células são neuroendócrinas, denominadas de pinealócitos. Essas células têm a mesma origem ectodérmica que células neuronais e são responsáveis pela produção de melatonina (Arendt, 1995; Ekström & Meissl, 2003). Também fazem parte da pineal as células gliais, mais especificamente astroglia e microglia (Pedersen *et al.*, 1993; Sato *et al.*, 1996).

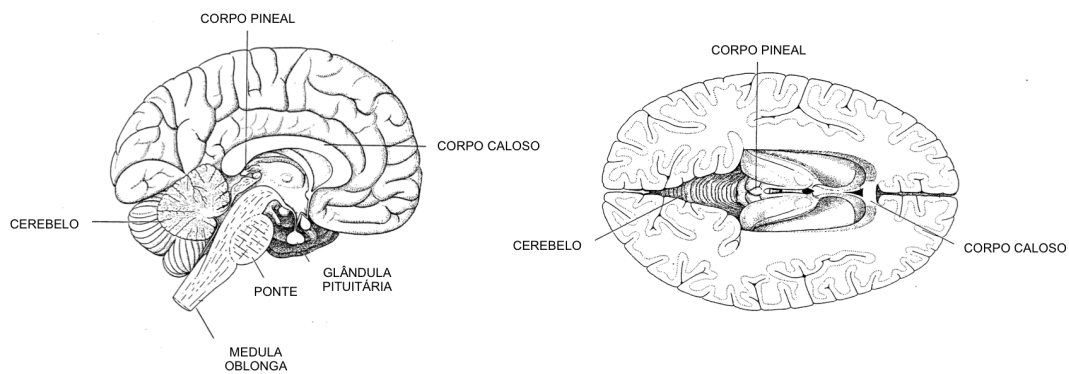


Figura 1 - Posição central da glândula pineal no cérebro humano. À esquerda, corte sagital com visualização lateral do encéfalo; à direita, corte horizontal e visualização pela face superior (adaptado de Wurtman & Axelrod, 1965).

A glândula pineal é um dos componentes do sistema de temporização interno dos vertebrados, seu hormônio - a melatonina - é uma importante referência do relógio biológico central. Esse sistema garante organização temporal nas funções fisiológicas, permitindo ao organismo antecipação e adaptação aos fenômenos cíclicos ambientais, como o dia e noite e as estações do ano (Menaker *et al.*, 1997). A produção de melatonina pela glândula pineal obedece um ritmo circadiano, apresentando concentrações plasmáticas baixas na fase de claro ambiental e altas na fase de escuro. O pico de melatonina noturno é, portanto, o sinal endócrino que traduz a presença e a duração do escuro ambiental, permitindo que o organismo distinga entre dia e noite e entre as estações do ano.

Anatomicamente, a regulação da atividade da glândula pineal depende de conexões multissinápticas que transmitem a informação fóptica ambiental até a pineal. Através do trato retino-hipotalâmico a informação luminosa captada pela retina é transmitida aos núcleos supraquiasmáticos hipotalâmicos (NSQs), que correspondem ao relógio biológico central de mamíferos (Inouye & Kawamura, 1979). Destes, partem fibras conectando-os aos núcleos paraventriculares hipotalâmicos (PVN) que, por sua vez, projetam-se ao gânglio cervical superior,

passando pela coluna intermédio lateral da medula. Essa informação chega então à glândula pineal através das fibras simpáticas que a inervam, provenientes do gânglio cervical superior (Teclerian-Mesbah *et al.*, 1999). Durante a fase de claro ambiental, a sinalização GABAérgica (ácido gama-aminobutírico) entre os neurônios dos NSQs e do PVN inibe a propagação da via neste ponto, enquanto que na fase de escuro este bloqueio deixa de ocorrer e as fibras simpáticas que inervam a glândula liberam os neurotransmissores noradrenalina e ATP (adenosina trifosfato) (Klein *et al.*, 1983; Mortani-Barbosa *et al.*, 2000). A sinalização desencadeada pela noradrenalina nos pinealócitos induz a síntese de melatonina e é responsável pelo caráter rítmico da atividade endócrina da pineal.

A ativação de receptores β_1 -adrenérgicos pela noradrenalina, que são receptores de membrana acoplados à proteína G estimulatória (G_s), induz aumento nos níveis intracelulares de AMPc (monofosfato cíclico de adenosina), ativando a proteína kinase A (PKA) e o fator de transcrição CREB (do inglês, *cAMP response element binding protein*). Nos pinealócitos de roedores, este fator regula positivamente a transcrição gênica da enzima arilalquilamina N-acetiltransferase (AA-NAT), essencial na via biossintética da melatonina (Baler *et al.*, 1997). Já em primatas, o gene de AA-NAT é constantemente transcrito e a proteína é rapidamente degradada. Neste caso, a cascata de sinalização β -adrenérgica leva à fosforilação da enzima AA-NAT por PKA, possibilitando sua ligação à proteína chaperona 14-3-3, formando um complexo funcionalmente ativo e protegido contra ação proteassomal durante o escuro ambiental (Schomerus *et al.*, 2000). Além da indução da atividade da AA-NAT ocorrer somente no escuro, a luz exerce efeito inibitório sobre esta enzima, visto que exposição à luz durante a fase de escuro induz rapidamente sua degradação na glândula pineal (Klein *et al.*, 1997). O caráter rítmico da produção de melatonina é,

portanto, resultante da regulação transcricional (no caso de roedores) ou pós-traducional (no caso de primatas) da enzima AA-NAT. A noradrenalina pode ainda ativar receptores do tipo α_1 -adrenérgicos que, embora não sejam capazes de induzir a síntese de melatonina por si só, potenciam o efeito induzido pela ativação β -adrenérgica, via sinalização pela proteína G_q e aumento de cálcio intracelular (Klein *et al.*, 1983; Ho *et al.*, 1988). A ativação de receptores purinérgicos do tipo $P2Y_1$ pelo co-transmissor ATP também potencia a atividade neuroendócrina da pineal induzida por noradrenalina via aumento de cálcio intracelular (Ferreira *et al.*, 1994, 2003).

A melatonina é uma indolamina derivada do aminoácido triptofano. Sua síntese inicia-se com a captura do triptofano da corrente sanguínea, que é hidroxilado a 5-hidroxitriptofano (5-HTP), cuja descarboxilação dá origem à serotonina (5-hidroxitriptamina), neurotransmissor relevante em várias sinapses centrais e no trato gastrointestinal (revisto por Domínguez-López *et al.*, 2012; Gershon, 2013). Na presença da enzima-chave AA-NAT a serotonina é convertida em N-acetilserotonina (NAS), precursora da melatonina que também é liberada na corrente sanguínea. Por fim, sob ação da enzima acetilserotonina metiltransferase (ASMT), também conhecida como hidroxindol-O-metiltransferase (HIOMT), a NAS é metilada e forma a melatonina (Simonneaux & Ribelayga, 2003). A figura 2 detalha a cascata enzimática que compõe a via de biossíntese de melatonina, apresentando a estrutura bioquímica de cada molécula, enquanto que a figura 3 ilustra o caráter rítmico dessa produção, seja em animais de hábito diurno, como os humanos, ou de hábito noturno, como a maioria dos roedores.

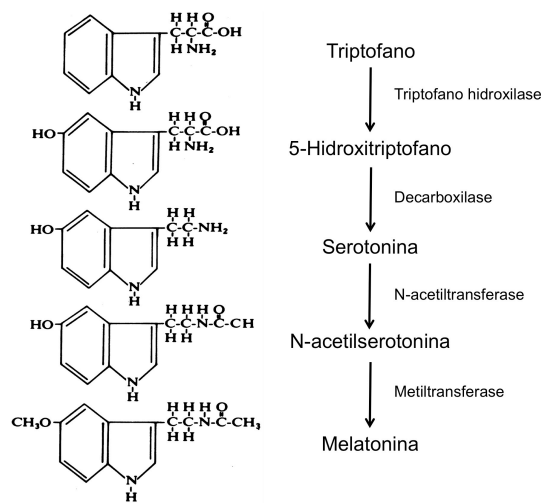


Figura 2 - Via de biosíntese da melatonina. Cascata enzimática da metabolização do aminoácido triptofano até a formação de melatonina.

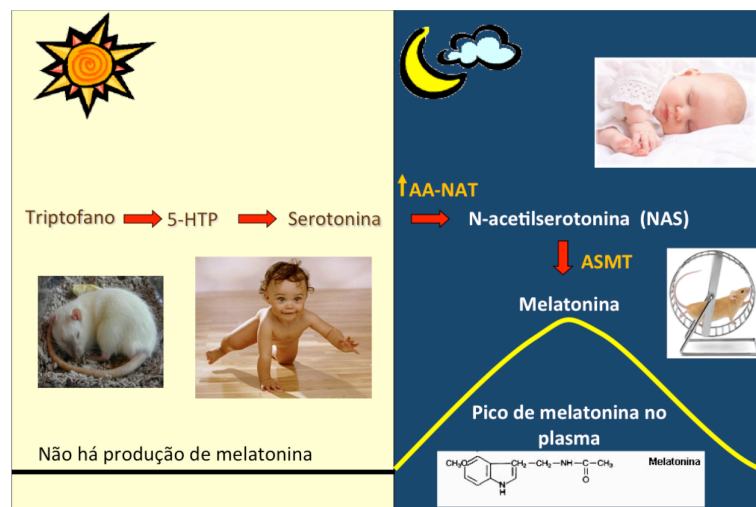


Figura 3 - Ilustração do padrão rítmico de síntese de melatonina pela glândula pineal. Na fase de escuro ambiental, a cascata de sinalização induzida pela noradrenalina liberada pelos terminais simpáticos que inervam a glândula ativa a enzima AA-NAT, levando à formação de NAS e melatonina. O pico de melatonina plasmática ocorre, portanto, em sincronia com a fase de escuro ambiental, independentemente do hábito de vida do animal: diurno, como os humanos, ou noturno, como a maioria dos roedores (adaptado de Markus *et al.*, 2003).

1.2 Efeitos da melatonina

Conforme mencionado anteriormente, a melatonina foi primeiramente descrita em 1958, nos estudos sobre a alteração na coloração da pele de anfíbios (Lerner *et al.*, 1958). O primeiro efeito cronobiótico da melatonina foi evidenciado ainda nessa época, com observações de que a exposição de roedores a diferentes fotoperíodos (relação entre o comprimento da fase de claro e da fase de escuro) induzia alterações no tamanho e função das gônadas, e que a extirpação da glândula pineal e/ou administração de melatonina mimetizavam essas alterações (Wurtman & Axelrod, 1965). A atividade reprodutiva desses animais apresenta variação sazonal bem definida e foi então detectado que a melatonina é o hormônio capaz de transduzir humoralmente a informação fótica ambiental e sincronizar a função reprodutiva às estações do ano (Reiter, 1980). Como diferentes espécies apresentam diferentes épocas de reprodução, o efeito da melatonina sobre a reprodução é espécie-específico, podendo ser tanto anti- quanto pró-gonadotrófico. Estabelecia-se, portanto, um dos principais papéis da melatonina: o de sincronizar ritmos endógenos às variações ambientais diárias ou anuais, contribuindo para o sistema de temporização interno.

A melatonina é uma molécula conservada filogeneticamente, sendo encontrada desde organismos unicelulares até vertebrados superiores (revisto por Pandi-Perumal *et al.*, 2006). Acredita-se que sua função mais antiga, evolucionariamente, seja como molécula fotoprotetora, atuando como antioxidante e protegendo os organismos unicelulares, e também tecidos especializados de plantas, contra danos oxidativos causados pela exposição à luz (Tan *et al.*, 2013). A variação rítmica no conteúdo de melatonina e sua função cronobiótica também foram

verificados em alguns organismos primitivos, embora os dados a esse respeito sejam escassos (Hardeland & Poeggeler, 2003). Nos vertebrados não-mamíferos a glândula pineal é fotossensível, sendo a produção de melatonina regulada diretamente pela informação fótica ambiental. A glândula pineal de aves, por exemplo, é um dos componentes do relógio biológico central desses animais, juntamente com a retina e os NSQs, sendo a melatonina importante regulador de funções rítmicas diárias, como o ritmo de atividade/repouso, de funções retinianas, de orientação espacial e de vocalização, assim como funções rítmicas sazonais, como a reprodução e migração (revisto por Cassone, 2014).

Em mamíferos, os efeitos cronobióticos da melatonina incluem a regulação de diversos ritmos fisiológicos, como por exemplo: ritmo comportamental de atividade/repouso, pressão arterial, fotorrecepção retiniana, proliferação celular na medula óssea e no sistema linfóide, e a produção de citocinas por células do sistema imunológico (Haus *et al.*, 1983; revisto por Pandi-Perumal *et al.*, 2006). Em humanos, a produção dessincronizada de melatonina está relacionada a distúrbios como insônia e mal-estar causados por trabalho noturno ou pelo efeito “jet-lag”, referente à adaptação a um novo fuso horário em viagens trans-meridionais.

A melatonina apresenta também diversos outros efeitos que não estão necessariamente relacionados à sincronização de ritmos circadianos ou sazonais e que não dependem da produção hormonal rítmica da pineal. Tais efeitos são, portanto, classificados como efeitos não-cronobióticos e podem ser decorrentes de produção de melatonina extra-pineal. A produção de melatonina por outros órgãos que não a pineal ocorre geralmente de forma não-rítmica e dependente de estímulos específicos. Produção extra-pineal de melatonina já foi detectada em células epidérmicas (Slominski *et al.*, 2005), células imunocompetentes como NK (*natural*

killers), timócitos, linfócitos, macrófagos e endoteliais (revisto por Kvetnoy, 1999; Conti *et al.*, 2000), no trato gastrointestinal e na retina (Iuvone *et al.*, 2005; Konturek *et al.*, 2007). A produção local de melatonina pode atingir concentrações na faixa de μM a mM , contrastando com a concentração plasmática de melatonina produzida pela pineal, que ocorre na faixa de pM a nM . De modo geral, as ações antioxidante, oncostática e imunomodulatória são exemplos de efeitos não-cronobióticos da melatonina.

Como antioxidante, a melatonina possui capacidade tanto de sequestrar diretamente radicais livres quanto de aumentar a expressão e atividade de enzimas antioxidantes, auxiliando também na regeneração dessas enzimas pelos processos redox. Curiosamente, os metabólitos gerados pela oxidação da melatonina, o AFMK (N1-acetil-N2-formil-5-metoxiquinuramina) e o AMK (N1-acetil-5-metoxiquinuramina), são também moléculas com propriedades antioxidantes ainda mais potentes que da própria melatonina (Hardeland *et al.*, 2003, 2006; Silva *et al.*, 2006). Portanto, a melatonina é considerada um potente modulador do estado redox celular.

As ações oncostáticas da melatonina devem-se principalmente às suas propriedades anti-proliferativa e anti-angiogênica (Lissoni *et al.*, 2001; Blask *et al.*, 2002, 2005). Tais efeitos estão relacionados, respectivamente, ao fato da melatonina prolongar o ciclo celular nas células tumorais e inibir as vias de sinalização relacionadas à hipóxia, que normalmente ativam a angiogênese. Além disso, embora seja comumente descrito que a melatonina inibe a apoptose (revisto por Luchetti *et al.*, 2010), o efeito oposto é observado em células tumorais. Estudos demonstraram indução de apoptose por melatonina em vários tipos tumorais, tais como em linfomas, tumores de glândula mamária, colo-retal e de próstata (revisto por Mediavilla *et al.*, 2010). Por fim, sabe-se que o estresse oxidativo pode acarretar em

danos ao DNA, tendo efeito altamente carcinogênico. Dessa forma, a característica antioxidante da melatonina também contribui para seu papel protetor no câncer. O uso de antioxidantes, incluindo a melatonina, como coadjuvantes no tratamento quimioterápico tem demonstrado resultados promissores tanto com relação à maior eficácia do tratamento quanto à diminuição dos efeitos colaterais (Vijayalaxmi *et al.*, 2002; Anisimov *et al.*, 2006; Jung & Ahmad, 2006; revisto por Block *et al.*, 2008).

Um número crescente de estudos têm comprovado o papel da melatonina como importante modulador da resposta imune (revisto por Carrillo-Vico *et al.*, 2013). Foi demonstrado que a melatonina aumenta a proliferação de linfócitos-T, a apresentação de antígenos pelos macrófagos e a atividade fagocitária destes (Carrillo-Vico *et al.*, 2005; Pontes *et al.*, 2006; Pires-Lapa *et al.*, 2013); aumenta ainda a atividade celular no sistema linfóide, no baço e na medula óssea; estimula a síntese de algumas citocinas, como as interleucinas (IL)-2, IL-6, IL-12 e o interferon-gama (IFN- γ) (revisto por Miller *et al.*, 2006); e regula a síntese de óxido nítrico (NO) em células endoteliais vasculares (Tamura *et al.*, 2009), o que pode ser um mecanismo adicional pelo qual a melatonina modula a tensão dos vasos sanguíneos (Geary *et al.*, 1997). Por outro lado, a ausência de melatonina endógena diminui tanto a imunidade celular quanto humoral (Maestroni, 2001).

Pelo exposto acima, nota-se a característica altamente pleiotrópica desta molécula, exercendo importantes papéis moduladores, principalmente no que diz respeito ao sistema de defesa do organismo.

1.3 Mecanismos de ação da melatonina

Uma molécula com tanta variedade de efeitos como a melatonina também apresenta uma grande diversidade de mecanismos de ação. A melatonina exerce

seus efeitos principalmente pela ativação de receptores de membrana de alta afinidade, mas também apresenta capacidade de ligação a diversas moléculas intracelulares, acarretando em modulação de cascatas de sinalização. Além disso, também tem sido sugerida ação nuclear da melatonina, ativando direta ou indiretamente receptores nucleares que regulam a transcrição de genes alvos.

Em mamíferos existem dois tipos de receptores de alta afinidade à melatonina (MTRs, do inglês *melatonin receptors*), sendo ambos receptores de sete domínios transmembrânicos acoplados à proteína G (GPCR), denominados MT₁ e MT₂. Assim como na história da descoberta das funções da melatonina, os anfíbios também tiveram participação importante na história da descoberta destes receptores. Os primeiros indícios da existência de tais receptores vieram dos estudos em melanóforos de sapo, em que tanto indolaminas de estrutura semelhante à melatonina quanto a toxina pertussis inibiram o efeito da melatonina sobre a agregação dos pigmentos nos melanóforos (Heward & Hadley, 1975; White *et al.*, 1987). Esta última observação evidenciou a presença de receptores acoplados à proteína G mediando o efeito da melatonina, pois a toxina pertussis inativa o acoplamento do receptor à proteína G_i. De forma semelhante, estudos com retina de aves também sugeriram que o efeito inibitório da melatonina sobre a liberação de [³H]-dopamina deveria ser mediado por receptor, uma vez que ocorria com baixas concentrações de melatonina e que era mimetizado ou anulado pelo uso de outras moléculas de estrutura similar - agonistas ou antagonistas, respectivamente (Dubocovich, 1985). Nessa mesma época, o desenvolvimento da molécula de melatonina ionizada com ¹²⁵I (2-[¹²⁵I]-iodomelatonina) (Vakkuri *et al.*, 1984) possibilitou a detecção de sítios de ligação de alta afinidade à melatonina em diversas áreas do cérebro de mamíferos e na retina e cérebro de aves (Dubocovich &

Takahashi, 1987; Vanecek *et al.*, 1987; Duncan *et al.*, 1988; Laudon *et al.*, 1988; Dubocovich *et al.*, 1989; Weaver *et al.*, 1989). Devido às diferenças nas características farmacológicas dos sítios de ligação à melatonina presentes em retinas de coelho ou aves e as presentes no cérebro de roedores, os receptores de melatonina foram inicialmente subdivididos em duas classes: ML₁ e ML₂ (Dubocovich, 1988).

O receptor de melatonina de sapo, que apresenta características farmacológicas da classe 1 dos receptores de melatonina (ML₁), foi o primeiro a ser clonado (Ebisawa *et al.*, 1994). Em mamíferos, foram clonados outros dois subtipos de receptores do tipo ML₁ (Reppert *et al.*, 1994, 1995), de modo que essa classe foi subdivida em ML_{1a}, ML_{1b} e ML_{1c} (Dubocovich, 1995). Estudos subsequentes comprovaram que os receptores ML_{1a} e ML_{1b} estão presentes em diversos mamíferos enquanto que o ML_{1c}, o primeiro a ser clonado, é exclusivo de vertebrados não-mamíferos. Essa nomenclatura original foi posteriormente normatizada pela União Internacional de Farmacologia Básica e Clínica (IUPHAR, do inglês *International Union of Basic and Clinical Pharmacology*), que regulamenta os receptores de mamíferos, de modo que os receptores ML_{1a} e ML_{1b} são hoje denominados de MT₁ e MT₂, respectivamente, enquanto que o ML_{1c} não sofreu alterações em sua nomenclatura (Dubocovich *et al.*, 2000). O receptor ML₂ chegou a ser denominado de MT₃, porém, ficou demonstrado que não se trata de um receptor acoplado à proteína G, e sim de uma enzima, a quinona redutase 2 (Nosjean *et al.*, 2000). A família de receptores de melatonina de mamíferos conta ainda com um receptor órfão, o GPR50 que, embora não seja capaz de se ligar à melatonina, apresenta 45% de identidade com MT₁ e MT₂ na sequência de aminoácidos, além de similaridades filogenéticas e estruturais (Reppert *et al.*, 1996). O GPR50 é encontrado somente em mamíferos e, de

acordo com alguns estudos filogenéticos, acredita-se que seja o ortólogo do receptor Mel_{1c} de não-mamíferos (Dufourny *et al.*, 2008).

Os receptores MT₁ e MT₂ são amplamente distribuídos, tendo sido detectados praticamente em todos os tipos celulares de mamíferos (revisito por Zlotos *et al.*, 2014). Classicamente, ambos receptores sinalizam via proteína G_i (inibitória), resultando, portanto, em inibição do segundo mensageiro AMPc e, conseqüentemente, da sinalização mediada pela via AMPc-PKA-CREB. Acoplamento destes receptores à proteína G_{q/11} também já foi descrito e, neste caso, está relacionado à ativação da via de sinalização mediada pela proteína fosfolipase C (PLC), induzindo aumento nos níveis intracelulares do segundo mensageiro inositol trifosfato (IP₃) e de cálcio, e ativação da proteína quinase C (PKC) (Brydon *et al.*, 1999; Mackenzie *et al.*, 2002). Foi também demonstrada a ativação da via das MAP quinases (MAPK, do inglês *mitogen-activated protein kinases*) pelos receptores de melatonina, levando à fosforilação de MEK 1/2 e ERK 1/2 (Chan *et al.*, 2002; revisito por Hardeland, 2009).

Embora as vias de sinalização de MT₁ e MT₂ sejam aparentemente redundantes, não havendo sinalização específica que os diferencie, a distribuição e o padrão de expressão desses dois receptores pode ser tecido-específicos. Foram descritos inclusive papéis antagônicos dos receptores de melatonina, como por exemplo na mediação dos efeitos da melatonina na vasoconstrição e vasodilatação arteriais (Masana *et al.*, 2002). Nos NSQs ambos receptores estão presentes, mas a ativação de PKC induzida por melatonina ocorre somente via MT₂, e não por MT₁ (Hunt *et al.*, 2001). A melatonina atua na sincronização da atividade rítmica desses neurônios, sendo que sua ação via o receptor MT₁ inibe a taxa de disparos de potenciais de ação nestas células, enquanto que a ação via MT₂ induz adiantamento

de fase do ritmo de disparos, o que reflete no adiantamento de fase no ritmo comportamental de atividade/repouso desses animais (Hunt *et al.*, 2001; revisto por Dubocovich & Markowska, 2005). Nas células mononucleares do sistema imunológico, o aumento da atividade fagocitária induzido pela melatonina é mediado pelo receptor MT₂ (Pires-Lapa *et al.*, 2013), enquanto que a indução da expressão de IL-2 ocorre via ativação de receptores MT₁ (Carrillo-Vico *et al.*, 2003). Já o efeito anti-apoptótico da melatonina sobre as células do sistema imunológico pode ser tanto dependente (Radogna *et al.*, 2007; Maldonado *et al.*, 2013) quanto independente (Hardeland, 2009; Espino *et al.*, 2010) da ativação de receptores de melatonina.

A especificidade tecidual na ação dos MTRs pode também depender da formação de complexos diméricos entre os mesmos. A dimerização ou mesmo oligomerização de GPCRs tem sido cada vez mais descrita e confere maior diversidade e complexidade aos mecanismos de regulação e sinalização desses receptores de membrana (Tadagaki *et al.*, 2012). O desenvolvimento de técnicas como a de transferência de energia bioluminescente por ressonância - BRET (do inglês *bioluminescence resonance energy transfer*) permitiu uma melhor compreensão a respeito das interações dos GPCRs entre si, bem como das interações destes com seus acopladores intracelulares, possibilitando a detecção de alterações nas propriedades farmacológicas e nas sinalizações intracelulares dependendo da conformação em que determinado receptor se encontra (Jockers *et al.*, 2008).

Com relação aos receptores de melatonina, foi demonstrado em células de linhagem derivadas de rim de embrião humano (HEK293), expressando quantidades fisiológicas de MT₁ e MT₂ recombinantes, que estes receptores formam preferencialmente heterodímeros (MT₁/MT₂) ou homodímeros de MT₁, enquanto

que a propensão para formação de homodímeros de MT₂ é de 3 a 4 vezes menor (Ayoub *et al.*, 2004). Mais recentemente, a relevância fisiológica da formação do heterodímero MT₁/MT₂ foi comprovada em células fotorreceptoras da retina (Baba *et al.*, 2013). A melatonina aumenta a fotossensibilidade destas células e este efeito é mediado pela ativação do heterodímero MT₁/MT₂, que induz cascata de sinalização específica a este complexo, via enzimas PLC e PKC. Por fim, a heterodimerização pode ainda modular a funcionalidade dos receptores. Foi demonstrado em células HEK293 que a interação de MT₁ com o receptor órfão GPR50 inibe completamente a ligação de alta afinidade dos agonistas a MT₁, bem como a formação do complexo heterotrimérico entre MT₁ e as subunidades da proteína G, e também sua ligação à β -arrestina (Levoye *et al.*, 2006).

A melatonina também pode atuar diretamente sobre alvos intracelulares e nucleares (Finocchiaro & Glikin, 1998). Por ser uma molécula anfifílica, a melatonina atravessa facilmente as membranas celulares (Shida *et al.*, 1994). Dentre as moléculas intracelulares às quais a melatonina se liga estão a calmodulina (Benítez-King *et al.*, 1991), uma proteína reguladora de diversas enzimas quinases; e os receptores nucleares da família do ácido retinoico (ROR α 1, ROR α 2, RZR α , RZR β), embora ainda existam dúvidas se o efeito da melatonina sobre esses receptores é direto ou indireto (revisto por Hardeland, 2009). A interação da melatonina com a calmodulina inibe a formação do complexo cálcio-calmodulina resultando em inibição da atividade de enzimas dependentes desse complexo, como a adenilil ciclase (de Almeida-Paula *et al.*, 2005) e enzimas quinases (Benítez-King & Antón-Tay, 1993). Embora esta seja uma interação de baixa afinidade, esta via de sinalização da melatonina está envolvida, por exemplo, nos efeitos da melatonina sobre o citoesqueleto (Benítez-King, 2006), sobre a expressão de receptores colinérgicos

nicotínicos (de Almeida-Paula *et al.*, 2005), e sobre a sinalização dos receptores de estrógeno em células tumorais (Mediavilla *et al.*, 2010).

2. Interações entre o sistema melatonérgico e o sistema imunológico: o eixo imune-pineal

Desde os primeiros estudos a respeito da função pineal ficou evidenciada a existência de uma relação entre essa glândula e o sistema imunológico. Foi observado que a retirada cirúrgica da glândula pineal gerava alterações em órgãos relevantes ao sistema imune, como o timo e a glândula adrenal (Vaughan & Reiter, 1971; Csaba & Baráth, 1975). Estudos posteriores confirmaram o papel modulatório do hormônio da pineal sobre os componentes do sistema imunológico, conforme mencionado anteriormente. Entretanto, a detecção da via inversa, ou seja, de uma modulação exercida pelo sistema imune sobre a glândula pineal, é mais recente.

Estudos do nosso grupo da década de noventa demonstraram que o tamanho da pata de camundongo infectada cronicamente com BCG (Bacilo Calmette-Guerin) varia ao longo das 24 horas, sendo menor durante a fase de escuro (Lopes *et al.*, 1997). Este ritmo é imposto pela melatonina, sendo abolido com a retirada da glândula pineal. A retirada da glândula adrenal também abole o ritmo da espessura da pata e reduz a concentração plasmática de melatonina (Lopes *et al.*, 2001). Tais resultados sugeriram, portanto, a existência de uma modulação da atividade da pineal pela glândula adrenal. De fato, estudos posteriores confirmaram que o hormônio da adrenal de roedores, a corticosterona, é capaz de potenciar a síntese de melatonina pela glândula pineal, tanto em condições *in vitro* quanto *in vivo* (Ferreira *et al.*, 2005; Fernandes *et al.*, 2009). O aumento nos níveis circulantes de corticosterona

em resposta a uma condição de estresse moderado também resulta em potenciação da síntese de melatonina (Couto-Moraes *et al.*, 2009).

Como a corticosterona exerce papel anti-inflamatório na resposta imune, questionou-se em seguida se agentes pró-inflamatórios também seriam capazes de modular a atividade da pineal e se teriam efeito oposto ao observado com a corticosterona. Ensaio *in vitro* demonstraram que a citocina pró-inflamatória TNF (*tumor necrosis factor*) inibe a expressão gênica da enzima AA-NAT e, conseqüentemente, a síntese de melatonina (Fernandes *et al.*, 2006). O mesmo efeito inibitório sobre a síntese de melatonina foi observado em pineais incubadas na presença do agente patogênico LPS, um lipopolissacarídeo de membrana de bactérias gram-negativas, e também em condição *in vivo*, na qual a concentração plasmática noturna de melatonina foi significativamente reduzida em ratos injetados com LPS (da Silveira Cruz-Machado *et al.*, 2010; Tamura *et al.*, 2010). O efeito inibitório de TNF foi corroborado em estudos *in vivo*, analisando respostas inflamatórias em humanos. Mulheres que desenvolvem mastite, um processo inflamatório não infeccioso causado pela sucção durante a amamentação, apresentam altos níveis circulantes de TNF e ausência de ritmo diário de melatonina, sendo este restaurado somente quando os níveis da citocina diminuem (Pontes *et al.*, 2006, 2007). Similarmente, mulheres submetidas a procedimento cirúrgico de retirada do útero (histerectomia) apresentam drástica redução nos níveis plasmáticos noturnos de melatonina no dia da cirurgia e, mesmo quando estes retornam aos valores basais, observa-se que os níveis desse hormônio são menores nas pacientes que apresentam altos níveis de TNF (de Oliveira Tatsch-Dias *et al.*, 2013). Dessa forma, substâncias anti e pró-inflamatórias (corticosterona e TNF, respectivamente) apresentam efeitos antagônicos quanto à modulação da atividade biossintética da

glândula pineal. A existência de uma retroalimentação do sistema imunológico sobre a glândula pineal foi inicialmente hipotetizada como um mecanismo relevante à manutenção da homeostase, visto a importância do papel da melatonina sobre os componentes imunológicos (Skwarlo-Sonta, 1996; Skwarlo-Sonta *et al.*, 2003; Tsai *et al.*, 2001).

A continuidade dos estudos por nosso grupo possibilitou uma melhor caracterização do papel da melatonina e da glândula pineal durante uma resposta imune. Um dos efeitos imunomodulatórios da melatonina em concentrações fisiológicas é o de inibir o rolamento e a adesão de leucócitos sobre a camada endotelial dos vasos, limitando a migração celular da circulação sanguínea para os tecidos (Lotufo *et al.*, 2001, 2006). Entretanto, na vigência de uma resposta imune, tais etapas são necessárias para que as células imunocompetentes circulantes alcancem o local afetado. Analisados em conjunto, esses dados indicam que no início da montagem de uma resposta imune inata, os altos níveis de TNF produzidos inibem a síntese de melatonina pela pineal. Essa inibição transiente condiz com uma ativação apropriada do sistema imunológico, permitindo que as células imunocompetentes migrem para o tecido. Concomitantemente, essas mesmas células passam a produzir melatonina em altas concentrações no local da resposta, o que auxilia na proliferação, atividade fagocitária e apresentação de antígenos por essas células (conforme mencionado no item 1.2). Já na fase anti-inflamatória da resposta, a síntese de melatonina pela pineal é restaurada. Isso ocorre tanto pela diminuição na concentração dos fatores inibitórios (como o TNF, por exemplo), quanto pelo aumento da corticosterona circulante, que potencia a atividade endócrina da pineal. Portanto, além do controle da síntese de melatonina pelo oscilador circadiano central (NSQs), nosso grupo tem demonstrado através de diferentes modelos que a pineal

pode ter sua atividade biossintética modulada em determinadas situações de injúria, independentemente do ciclo claro/escuro ambiental. Essas interações entre o sistema imunológico e a glândula pineal formam as bases do conceito do **Eixo Imune-Pineal** (fig. 4) (Markus *et al.*, 2007, 2013; Markus & Ferreira, 2011).

Hoje sabemos que a glândula pineal é de fato instrumentada para responder a moléculas ativadoras da resposta imune e relacionadas ao reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) ou de substâncias endógenas associadas a dano (DAMPs). Pinealócitos expressam receptores que reconhecem citocinas, como o receptor de TNF (TNFR) (Carvalho-Sousa *et al.*, 2011), e receptores da família *toll* (TLRs, do inglês *toll-like receptors*), como o TLR4 (da Silveira Cruz-Machado *et al.*, 2010, 2012). Os TLRs são receptores especializados no reconhecimento de PAMPs, como polissacarídeos de bactérias e RNA viral, e também de algumas substâncias endógenas (DAMPs) como as *heat shock proteins*, ácidos graxos, lipoproteínas, ácidos nucleicos, glicosaminoglicanos, ATP, dentre outros, que sinalizam a ocorrência de dano celular ou tecidual (revisto por Bianchi, 2007).

Em resumo, a obtenção de tais dados estabeleceu o conceito de que a síntese de melatonina pela glândula pineal depende não só do fator ambiental, mas também da condição fisiopatológica do organismo.

2.1 Fator de transcrição NFκB

O mecanismo de ação de TNF, LPS e corticosterona na modulação da síntese de melatonina pela pineal, descrito anteriormente, envolve o fator de transcrição NF-κB (do inglês, *nuclear fator kappa B*). A indução da translocação nuclear das subunidades de NF-κB por TNF ou LPS bloqueia a síntese de melatonina, enquanto

que sua inibição por corticosterona gera uma potenciação na produção hormonal pela pineal (Ferreira *et al.*, 2005; Fernandes *et al.*, 2006; da Silveira Cruz-Machado *et al.*, 2010; Carvalho-Sousa *et al.*, 2011).

O NF- κ B foi descrito primeiramente como fator de transcrição regulador do gene que transcreve a cadeia leve κ de imunoglobulinas em linfócitos B (Sen & Baltimore, 1986), mas atualmente sabe-se que está presente nos mais diversos tipos celulares. Em mamíferos, a família NF- κ B engloba 5 proteínas distintas que têm em comum o domínio de homologia REL e que atuam sob a forma de homo- ou heterodímeros. As subunidades de NF- κ B são: RelA (ou p65), Rel B, c-Rel, p50 e p52, sendo que p50 e p52 provém do processamento proteossomal de precursores maiores - p105 e p100, respectivamente (Ghosh *et al.*, 1998). As subunidades RelA, c-Rel e Rel B são tidas como ativadoras da transcrição gênica, pois apresentam um domínio de transativação (TAD), enquanto que as demais são tidas como repressoras da transcrição de seus genes alvos quando na forma de homodímeros (Hayden & Ghosh, 2008, 2012). De modo geral, a via do NF- κ B é classicamente ativada por estímulos imunogênicos, como bactérias e vírus, ou moléculas sinalizadoras como citocinas, sinais apoptóticos, fatores de crescimento, dentre outros (Traenckner *et al.*, 1995; Baeuerle & Baltimore, 1996). Quando a via não está ativada, as subunidades do NF- κ B encontram-se no citoplasma, ligadas à proteínas inibitórias da família I κ B. Frente a um desses estímulos citados, um complexo específico de enzimas quinases (IKK) é ativado, fosforilando a I κ B, que é então ubiquitinada e sinalizada para degradação por proteassomas. Com isso, os dímeros de NF- κ B livres migram para o núcleo e ligam-se às sequências promotoras responsivas a este fator nos diversos genes-alvo. Classicamente, a translocação nuclear de NF- κ B obedece a um padrão

oscilatório ao longo do tempo, sendo caracterizada como uma resposta de ativação rápida mas que pode reverberar e apresentar fases tardias (Nelson *et al.*, 2004).

Este fator de transcrição compreende uma via central dentro do contexto do eixo imune-pineal, mediando a alteração entre as diferentes fontes de produção de melatonina durante uma resposta imune inata (Markus *et al.*, 2013). Estudos *in silico* (Markus *et al.*, 2007) e de ensaios de gene-repórter (Muxel *et al.*, 2012) demonstraram a presença e a funcionalidade de elementos responsivos ao NF- κ B na região promotora e no primeiro intron do gene *Aanat*, enzima-chave na síntese de melatonina. Conforme mencionado anteriormente, a ativação da via NF- κ B na glândula pineal resulta em inibição da síntese de melatonina. Por outro lado, a ativação de outras subunidades de NF- κ B nas células imunocompetentes tem efeito oposto sobre este mesmo gene, acarretando em indução da expressão de *Aanat* e, conseqüentemente, da síntese de melatonina por estas células (Muxel *et al.*, 2012). Dessa forma, a via NF- κ B é diretamente responsável pela alternância entre a produção pineal e extra-pineal de melatonina na presença de um mesmo estímulo patogênico ou inflamatório, conforme esquematizado na figura 4.

EIXO IMUNE-PINEAL

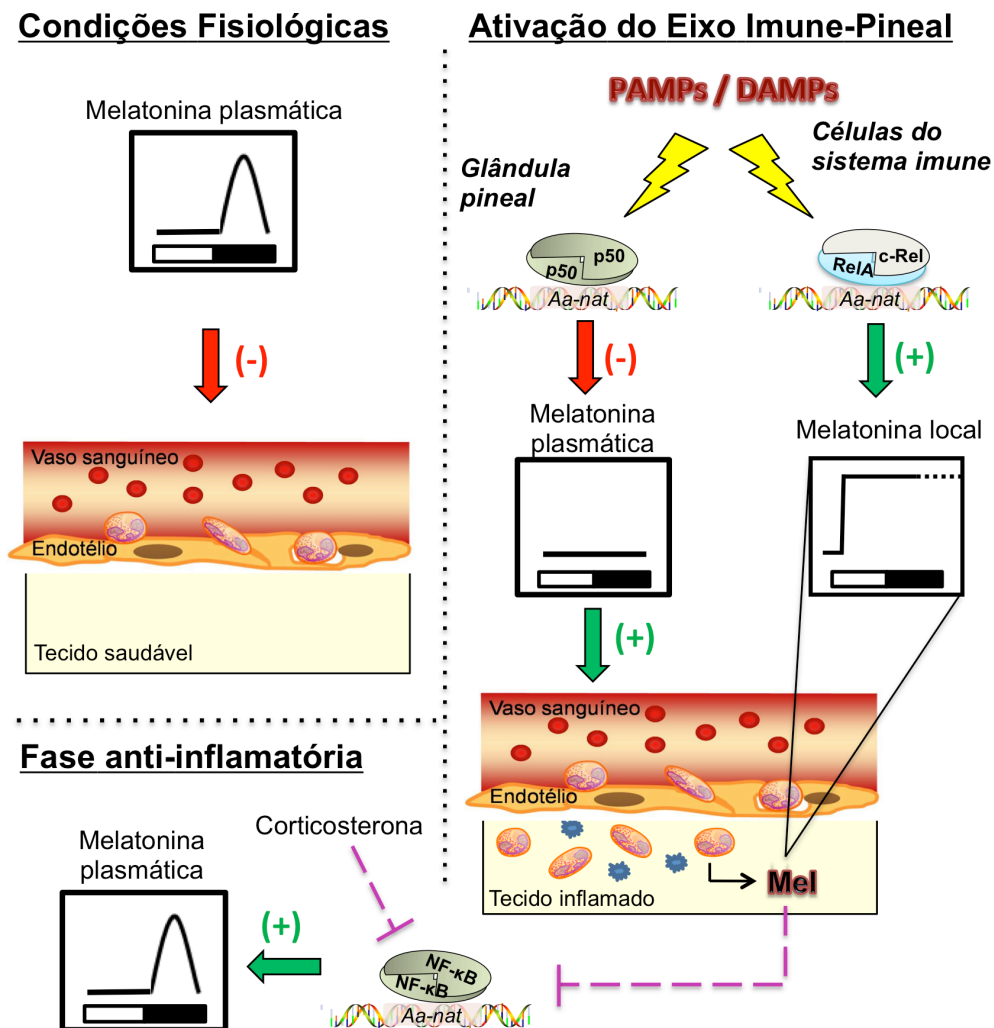


Figura 4 - Esquema representativo do eixo imune-pineal. Em condições fisiológicas (lado esquerdo), a melatonina plasmática noturna exerce efeito inibitório sobre a migração de células imunocompetentes da circulação para os tecidos, agindo sobre a camada endotelial dos vasos. Durante uma resposta inflamatória (lado direito), DAMPs ou PAMPs ativam receptores TLRs tanto nas células imunocompetentes quanto na glândula pineal, caracterizando a ativação do eixo imune-pineal. Na pineal, a ativação de NF-κB resulta em inibição da síntese de melatonina, o que permite a migração apropriada das células do sistema imunológico ao tecido afetado. Já a ativação de NF-κB nestas células resulta em produção local de melatonina, que auxilia na resolução da resposta. Na fase anti-inflamatória, tanto a corticosterona quanto a própria melatonina inibem a ação de NF-κB e a produção de melatonina pela pineal é restaurada (modificado de Markus *et al.*, 2013).

A via do NF- κ B é uma via clássica na mediação da resposta imune inata, sendo que seus principais genes-alvos são aqueles que codificam proteínas relacionadas a respostas inflamatórias, como os de citocinas (TNF, IL-2, IL-6) e seus respectivos receptores, moléculas de adesão (VCAM, ICAM), além de enzimas que também participam da resposta imune inata, como a sintase de óxido nítrico induzida (iNOS) e a ciclooxigenase 2 (COX-2) (O'Neill & Kaltschmidt, 2007). Além disso, as próprias proteínas I κ Bs são reguladas positivamente pelo NF- κ B, constituindo um mecanismo de retroalimentação negativa, essencial para finalizar e limitar a resposta inflamatória (Hayden & Ghosh, 2008).

O crescente estudo desta via de sinalização constatou que diversos tipos celulares apresentam ativação constitutiva de NF- κ B, o que ampliou a gama de funções dessa família de fatores de transcrição, não mais restringindo-os às células do sistema imunológico. Essa ativação basal tem função na diferenciação e maturação de células plasmáticas, macrófagos, linfócitos B e até mesmo em mecanismos de neuroproteção (Ghosh *et al.*, 1998; Kaltschmidt & Kaltschmidt, 2000; Bhakar *et al.*, 2002; O'Neill & Kaltschmidt, 2007). Na própria glândula pineal foi constatada a ativação constitutiva de homodímeros da subunidade p50 de NF- κ B, exibindo um padrão rítmico de maneira inversa ao de produção de melatonina, o que sugere um papel fisiológico desta via na atividade da glândula (Cecon *et al.*, 2010). A importância dos processos fisiológicos nos quais o NF- κ B participa requer um controle fino de sua atividade. De fato, qualquer alteração na ativação desta via, seja para mais ou para menos, pode acarretar em níveis patológicos de NF- κ B que têm sido relacionado com diversas patologias, como doenças neurodegenerativas e câncer (Mattson & Camandola, 2001; Tergaonkar, 2006; Sun & Zhang, 2007; Morais *et al.*, 2011).

No sistema nervoso central, as respostas neuroinflamatórias são mediadas pela ativação e proliferação de células gliais, principalmente microglia, e o NF- κ B é um fator central nessas respostas. A ativação do NF- κ B em células neuronais desafiadas com estímulo tóxico tem papel neuroprotetor (Kaltschmidt *et al.*, 1999; 2005), ativando vias anti-apoptóticas. Já a ativação de NF- κ B em microglia e em astrócitos está relacionada à produção de citocinas e outros mediadores inflamatórios que, em última instância, podem ser nocivos às células neuronais (Qin *et al.*, 1998).

A maioria das patologias neurodegenerativas envolve um componente inflamatório, claramente evidenciado pela detecção morfológica de microglia ativada nas análises *post-mortem* de cérebros humanos e de modelos animais (Terai *et al.*, 1996). Embora essas primeiras observações tenham induzido a interpretação de que a ativação microglial seja uma das causas da morte neuronal em tais patologias, hoje sabe-se que essas células são essenciais à manutenção do tecido cerebral, removendo debris celulares e modulando as conexões sinápticas (revisto por Aguzzi, 2013). Por outro lado, a prolongação da resposta neuroinflamatória e sua não-resolução resulta em acúmulo de moléculas neurotóxicas, levando então à morte neuronal (Mattson & Camandola, 2001). Essa resposta neuroinflamatória intermitente, mediada pelo NF- κ B nas células gliais, tem sido considerada um dos fatores causais dos processos neurodegenerativos em diversas patologias (Glass *et al.*, 2010).

3. Sistema melatonérgico em condições patológicas - Doença de Alzheimer

Dentre as doenças neurodegenerativas relacionadas ao envelhecimento, as mais comuns são: doença de Alzheimer (AD), Parkinson, Huntington e a esclerose lateral amiotrófica, sendo que todas elas têm em comum uma vulnerabilidade

neuronal em áreas cerebrais específicas e depósitos de proteínas em conformações anormais em neurônios ou no espaço extracelular (revisto por Ross & Poirier, 2004). A doença de Alzheimer é o tipo de demência mais comumente observado em todo o mundo, afetando mais de 40 milhões de pessoas atualmente (www.who.int). Por ser uma patologia relacionada ao envelhecimento, o risco de desenvolver AD chega a ser de quase 50% para indivíduos acima de 85 anos, sendo que o número de casos deverá dobrar nos próximos 20 anos, conforme aumenta a expectativa de vida da população. Embora não haja estudos epidemiológicos no Brasil, sabe-se que a prevalência de AD é maior nos países em desenvolvimento e isso tende a aumentar ainda mais nos próximos anos (www.alz.co.uk/research/statistics).

A doença de Alzheimer foi primeiramente descrita em 1906, pelo médico Alois Alzheimer, que observou a presença de agregados anormais no cérebro de uma paciente, cuja perda de memória progressiva chamou-lhe a atenção. Apesar de ainda hoje não existir método diagnóstico precoce desta doença, os principais sintomas compreendem confusão mental, perda de memória recente e da capacidade de aprendizado, que avançam progressivamente até a demência. Estes sintomas são consequência da neurodegeneração massiva em múltiplas áreas encefálicas, como o hipocampo e amígdala (Choonara *et al.*, 2009). As alterações moleculares características dessa doença e que têm sido relacionadas ao processo de neurodegeneração compreendem a formação das placas senis, compostas por agregados do peptídeo beta-amiloide ($A\beta$, do inglês *amyloid-beta peptide*) de diferentes tamanhos (39 a 43 aminoácidos), e a formação de novos neurofibrilares intracelulares constituídos pela proteína tau hiperfosforilada. Esta é uma proteína relacionada aos microtúbulos do citoesqueleto e sua fosforilação anormal gera esses

novelos que podem estar relacionados à defasagem sináptica da AD (Cárdenas *et al.*, 2012).

Muitos trabalhos relatam que a concentração noturna de melatonina dosada no sangue, no líquor ou ainda na urina (pela dosagem do principal metabólito da melatonina - 6-sulfatoximelatonina) decaem de 20% a 80% com o avançar da idade (Skene *et al.*, 1990; Magri *et al.*, 1997; Liu *et al.*, 1999). Por outro lado, também existem autores que defendem que essas alterações não ocorrem em um envelhecimento saudável (Zeitzer *et al.*, 1999; Ackermann & Stehle, 2006). De qualquer forma, há uma redução ainda maior na produção de melatonina em pacientes com AD comparados a indivíduos controle de mesma idade (Liu *et al.*, 1999). O trabalho de Wu e colaboradores (2003) relata que essa redução é observada já nos primeiros estágios da AD, denominados estágios Braak I-II. Esta escala de estagiamento foi desenvolvida por análise *post-mortem* das alterações moleculares observadas no cérebro de pacientes com diferentes graus de comprometimento cognitivo, sendo que os estágio I-II referem-se a indivíduos com as primeiras alterações moleculares mas sem nenhum sintoma de déficit cognitivo, enquanto que os estágios Braak V-VI referem-se aos estágios mais avançados da doença (Braak & Braak, 1995). Como o declínio da produção de melatonina antecede os sintomas da demência, foi ainda sugerido o uso dessa dosagem hormonal como um marcador biológico primário do início da doença (Wu & Swaab, 2005). Além da produção de melatonina reduzida, pacientes de estágios avançados de AD apresentam também considerável redução na expressão dos receptores de melatonina MT₁ e MT₂ em algumas áreas cerebrais, como no hipocampo e hipotálamo (Savaskan *et al.*, 2005; Wu *et al.*, 2007).

A administração de melatonina a pacientes de AD tem-se mostrado efetiva em amenizar alguns dos sintomas da doença, como problemas relacionados ao sono

e alterações comportamentais (Brusco *et al.*, 2000; Mahlberg *et al.*, 2004; Wang & Wang, 2006; Wu & Swaab, 2007). Em modelos animais da doença, a melatonina também foi capaz de melhorar parâmetros cognitivos (Feng *et al.*, 2004a,b; Cheng *et al.*, 2006; Olcese *et al.*, 2009). Entretanto, existem também estudos que não foram bem sucedidos na demonstração dos efeitos benéficos da melatonina (Serfaty *et al.*, 2002; Singer *et al.*, 2003; Dowling *et al.*, 2008; Gehrman *et al.*, 2009; Cardinali *et al.*, 2010), o que pode ser devido ao estágio avançado do comprometimento do sistema melatonérgico nestes pacientes.

Em face do conceito do eixo imune-pineal, no qual este sistema está intimamente relacionado à processos inflamatórios, levantamos a hipótese de que o sistema melatonérgico poderia compreender um dos primeiros alvos das alterações moleculares desencadeadas em AD.

3.1 Peptídeo β -amiloide

Uma das hipóteses mais aceitas atualmente quanto à etiologia da AD considera como fator principal a resposta neuroinflamatória induzida pela produção exacerbada e má conformação dos peptídeos A β (Hardy & Selkoe, 2002; Mucke, 2009; Glass *et al.*, 2010). O peptídeo A β origina-se a partir da clivagem da proteína precursora amiloide (APP, do inglês *amyloid precursor protein*), uma proteína transmembrânica encontrada preferencialmente nas terminações nervosas. Os fragmentos de β -amiloide compostos de 40 a 42 aminoácidos (A β ₁₋₄₀ e A β ₁₋₄₂, respectivamente) são os produtos predominantemente formados no cérebro pelo processamento proteolítico da APP por um complexo de enzimas secretases (α , β e γ). Estes fragmentos diferem entre si não só quanto ao comprimento como também com relação a algumas propriedades conformacionais e citotóxicas, sendo que o

fragmento $A\beta_{1-42}$ tem maior propensão a formar agregados fibrilares e é frequentemente reportado como mais tóxico do que $A\beta_{1-40}$ às células neuronais (Hardy & Selkoe, 2002). Mutações nos genes que codificam tanto APP quanto as subunidades do complexo enzimático que cliva esta proteína são fatores de risco para o desenvolvimento de AD (Bossy-Wetzel *et al.*, 2004). Entretanto, vale a pena ressaltar que menos de 10% dos casos de Alzheimer são devido a causas genéticas conhecidas, designados como Alzheimer familiar, enquanto que a grande maioria dos casos é designada como esporádica, com causas ainda desconhecidas que envolvem fatores genéticos e ambientais.

A geração de peptídeos amiloide está altamente relacionada à atividade neuronal (Cirrito *et al.*, 2005; Cavallucci *et al.*, 2012), o que indica um importante papel fisiológico tanto da APP quanto dos produtos de sua clivagem no controle da excitabilidade neuronal por mecanismo de retroalimentação negativa. Em um outro estudo foi demonstrado que o efeito de $A\beta$ sobre a excitabilidade neuronal pode ser dual, dependendo da concentração do peptídeo, já que aplicação de baixas concentrações de $A\beta$ (na faixa de pM) potenciou a transmissão sináptica, enquanto que concentrações mais elevadas (na faixa de nM) induziram depressão sináptica (Puzzo *et al.*, 2008). Por fim, a observação de que animais transgênicos deficientes quanto à produção de $A\beta$ apresentam déficits cognitivos (Seabrook *et al.*, 1999; Saura *et al.*, 2004) corrobora a ideia de que concentrações bem reguladas deste peptídeo são necessárias para um bom funcionamento cognitivo, reforçando sua relevância fisiológica.

O desequilíbrio entre a síntese e degradação de $A\beta$ resulta em aumento na concentração extracelular deste peptídeo e prejuízo das interações sinápticas (revisito por Kim & Tsai, 2009; Palop & Mucke, 2010; Aydin *et al.*, 2012). Existem também

evidências de que A β possa acumular intracelularmente, mas os mecanismos envolvidos e as consequências desse acúmulo não são bem conhecidas (Mucke & Selkoe, 2012). Com relação à toxicidade de A β , acredita-se que os efeitos neurotóxicos sejam exercidos pelo peptídeo ainda sob a forma solúvel, e não pelas placas senis formadas por agregados fibrilares (Kirkitadze *et al.*, 2002; Berthelot *et al.*, 2013). Apesar de grandes investimentos e esforços nos estudos científicos desta doença, ainda pouco se sabe a respeito dos mecanismos de ação de A β que se correlacionam com os primeiros estágios da patologia de Alzheimer.

Diversos mecanismos tem sido relacionados aos processos de neurodegeneração por A β , embora ainda seja difícil estabelecer uma relação causa/consequência entre tais processos e a patologia em si. Dentre estes mecanismos estão: ativação microglial exacerbada em resposta ao excesso de A β , com liberação de citocinas neurotóxicas (Stewart *et al.*, 1997); liberação excessiva de aminoácidos excitotóxicos, como o glutamato (Bossy-Wetzel *et al.*, 2004); estresse oxidativo acompanhado de disfunção mitocondrial (Anandatheerthavarada *et al.*, 2003); e perda na densidade sináptica e na transmissão colinérgica, fenômenos observados desde os estágios iniciais de AD (Coyle *et al.*, 1983; Nordberg, 2001; Selkoe, 2002). Sabe-se que a transmissão sináptica excitatória é diretamente relacionada à neurotransmissão colinérgica e glutamatérgica, envolvendo receptores colinérgicos nicotínicos (nACh) e muscarínicos (mACh), e receptores glutamatérgicos ionotrópicos do tipo NMDA (N-metil D-aspartato) e AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico). Atuando direta ou indiretamente sobre estes receptores, foi demonstrado que A β é capaz de induzir a dessensibilização e internalização de receptores de glutamato NMDA (Snyder *et al.*, 2005), modular a atividade de receptores nACh do tipo α 7 (Nordberg, 2001; Pettit *et al.*, 2001; Chen *et*

al., 2006; Jürgensen & Ferreira, 2010), e de inibir a potenciação de longa duração (LTP, do inglês *long-term potentiation*) (Li *et al.*, 2011), mecanismo essencial à plasticidade sináptica envolvida nos processos de memória e aprendizado.

De modo geral, o mais provável é que todos esses mecanismos atuem em conjunto, estando inter-relacionados e até interdependentes. Assim, o estresse oxidativo e a produção de citocinas, naturalmente aumentados no tecido cerebral de idosos (revisto por Norden & Godbout, 2013), podem fazer parte de um ciclo vicioso juntamente com A β , na medida em que irão regular positivamente a transcrição gênica de outros marcadores inflamatórios, como IFN- γ , IL-6, IL-18 e iNOS (Shi & Gibson, 2007), ativando ainda mais a microglia que, por sua vez, é também uma importante fonte de ROS (espécies reativas de oxigênio) (Jekabsons *et al.*, 2006). Outro ponto sinérgico é o fato de que tanto ROS quanto as citocinas pró-inflamatórias gliais e o próprio peptídeo A β são capazes de ativar a via do fator de transcrição NF- κ B (Bales *et al.*, 1998; He *et al.*, 2012), o que eleva ainda mais a transcrição de genes inflamatórios.

Embora a ativação da microglia seja necessária para que ocorra a remoção fagocítica de A β , a cronificação dessa resposta faz com que esse processo passe a ser neurotóxico. Foi demonstrado que a ativação glial é resultante da interação direta de A β com o receptor TLR4 (Fassbender *et al.*, 2004; Walter *et al.*, 2007; Salminen *et al.*, 2009), sendo que camundongos deficientes para este receptor apresentam menor produção de NO induzida tanto por A β quanto por LPS. Já camundongos transgênicos modelo de Alzheimer apresentam uma maior expressão de TLR4, o que também é observado em materiais *post-mortem* de cérebros humanos de AD (Walter *et al.*, 2007). Em suma, uma série de evidências indicam que o processo inflamatório crônico e progressivo é um dos componentes de AD e que, independentemente da

relação causa/consequência, certamente contribui para os processos neurodegenerativos que levam à demência (Schwab & McGeer, 2008; Schwab *et al.*, 2010).

O fato de A β atuar por vias de sinalização presentes na glândula pineal (TLR/NF- κ B), aliado ao conceito do eixo imune-pineal, levaram-nos à formulação da hipótese de que a inibição da síntese de melatonina observada em AD possa ser devido a uma ação direta do peptídeo A β sobre a pineal. Além disso, devido à capacidade de A β em interferir na função de receptores de membrana, e com base na expressão reduzida de MTRs observada no cérebro de pacientes com AD, também investigamos as ações diretas de A β sobre a função dos MTRs.

CONCLUSÕES

De certo modo tudo deve estar sendo o que é (...). Que começa no que nunca começou porque sempre era? E era antes de sempre? Ligo-me a esta ausência vital e rejuvenesço-me todo (...). Redondo sem início nem fim, eu sou o ponto antes do zero e do ponto final'.

Clarice Lispector

CONCLUSÕES

O presente trabalho possibilitou as seguintes conclusões:

- 1) O peptídeo A β interage com a membrana plasmática de pinealócitos;
- 2) Tanto A β_{1-40} quanto A β_{1-42} inibem a produção de melatonina pela glândula pineal por inibir a expressão gênica e fosforilação da enzima AA-NAT;
- 3) A cascata de sinalização intracelular desencadeada por A β_{1-40} na glândula pineal resulta em ativação da via NF- κ B, com translocação nuclear dos dímeros p50/p50 e p50/RelA;
- 4) Inibição da atividade de NF- κ B impede o efeito inibitório de A β_{1-40} sobre a produção de melatonina pela pineal;
- 5) A β_{1-40} induz a expressão de uma grande variedade de genes inflamatórios relacionados à via TLR/NF- κ B, como interleucinas e enzimas;
- 6) A β_{1-42} reduz a disponibilidade de receptores MT₁, mas não de MT₂, em células HEK293;
- 7) Tanto A β_{1-40} quanto A β_{1-42} inibem a sinalização pela via da ERK1/2 desencadeada pela ativação de MT₁ ou MT₂ por melatonina em células HEK293 e em cultura de células primária endoteliais;
- 8) Os mecanismos de ação de A β sobre a ligação de melatonina ao receptor MT₁ e sobre a sinalização da melatonina por ambos receptores, nas células HEK293, não envolve alterações na formação de homo- ou heterodímeros entre MT₁ ou MT₂.

RESUMO

A doença de Alzheimer (AD) é a doença neurodegenerativa relacionada ao envelhecimento mais frequente no mundo. Uma das características moleculares de AD é a produção exacerbada de peptídeos beta-amiloide ($A\beta$), principalmente dos fragmentos de 40 e 42 aminoácidos ($A\beta_{1-40}$ e $A\beta_{1-42}$). $A\beta$ induz respostas neuroinflamatórias e alterações moleculares relacionadas à perda sináptica e morte neuronal. Diversos relatos mostram que pacientes de AD apresentam redução na concentração plasmática de melatonina, hormônio produzido pela glândula pineal e também alteração na expressão dos receptores de melatonina, mas os mecanismos envolvidos ainda não são conhecidos. De acordo com o conceito do eixo imune-pineal, agentes inflamatórios são capazes de atuar diretamente sobre a glândula pineal e inibir a síntese de melatonina. No presente estudo investigamos, portanto, se o peptídeo $A\beta$ atua diretamente sobre o sistema melatonérgico, modulando a síntese de melatonina ou a função de seus receptores. Pineais em cultura tratadas com $A\beta_{1-40}$ ou $A\beta_{1-42}$ apresentaram redução na produção de melatonina. $A\beta_{1-40}$ ativou a via do fator de transcrição NF- κ B na pineal, resultando em aumento da transcrição de diversos genes inflamatórios, como interleucinas e quimiocinas, e inibição da expressão da enzima arilalquilamina N-acetiltransferase, essencial à síntese de melatonina. Em células HEK293 expressando estavelmente receptores MT_1 ou MT_2 recombinantes, a ativação da via ERK1/2 pela melatonina foi inibida tanto por $A\beta_{1-40}$ quanto por $A\beta_{1-42}$. O mesmo efeito inibitório foi observado em células endoteliais primárias que expressam MT_1 e MT_2 constitutivamente. O presente trabalho mostra que a síntese de melatonina pela pineal e a função dos receptores de melatonina são diretamente regulados por $A\beta$, o que amplia nossos conhecimentos a respeito dos efeitos prejudiciais de $A\beta$. Considerando que a melatonina tem propriedades neuroprotetora e antioxidante, a disfunção do sistema melatonérgico pode contribuir para os processos neurodegenerativos que ocorrem na patologia de AD.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most common age-related neurodegenerative disorder worldwide. Excess of amyloid beta peptides (A β), composed mainly by 40 and 42 aminoacids-long fragments (A β_{1-40} e A β_{1-42}) is a molecular hallmark in AD. A β -induced neuroinflammatory responses and molecular changes are related to synapse impairment and neuronal loss. It is well documented that AD patients show impaired melatonin synthesis, the pineal gland-derived hormone, and altered expression of melatonin receptors, but the underlying mechanisms remain unclear. According to the immune-pineal axis concept, inflammatory mediators act on the pineal gland, leading to inhibition of melatonin synthesis. Therefore, in the present study we sought to investigate whether A β directly targets the melatonergic system, modulating melatonin synthesis and/or melatonin receptors function. Pineal glands cultured in the presence of A β_{1-40} or A β_{1-42} showed reduced melatonin production. A β_{1-40} activated the nuclear factor kappa B (NF- κ B) pathway in the pineal gland, leading to up-regulation of several inflammatory genes, as interleukins and chemokines, and inhibition of the arylalkylamine N-acetyltransferase enzyme expression, the key enzyme in melatonin synthesis. In HEK293 cells stably expressing recombinant melatonin MT₁ or MT₂ receptors melatonin-induced ERK1/2 activation was markedly impaired by A β_{1-40} and A β_{1-42} . Similar results were obtained in primary culture of endothelial cells expressing melatonin receptors endogenously. The present study shows that melatonin synthesis and melatonin receptors function are directly impaired by A β , thus extending our understanding on the detrimental effects of A β . Because melatonin shows neuroprotective and antioxidant properties, impairment of the melatonergic system may contribute to the neurodegenerative processes that take place in AD.

REFERÊNCIAS

É um erro terrível teorizar antes de termos informação. Insensivelmente se começa a torcer os fatos para atender às teorias, em vez de teorias de acordo com os fatos.

Arthur Conan Doyle

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBOTT, N. J. (2013). Blood-brain barrier structure and function and the challenges for CNS drug delivery. *J Inherit Metab Dis*, **36**: 437-449.
- ABDALLA, S., LOTHER, H. & QUITTERER, U. (2000). AT1-receptor heterodimers show enhanced G-protein activation and altered receptor sequestration. *Nature*, **407**: 94-98.
- ABDALLA, S., LOTHER, H., EL MISSIRY, A., LANGER, A., SERGEEV, P., EL FARAMAWY, Y. & QUITTERER, U. (2009a). Angiotensin II AT2 receptor oligomers mediate G-protein dysfunction in an animal model of Alzheimer disease. *J Biol Chem*, **284**: 6554-6565.
- ABDALLA, S., LOTHER, H., EL MISSIRY, A., SERGEEV, P., LANGER, A., EL FARAMAWY, Y. & QUITTERER, U. (2009b). Dominant negative AT2 receptor oligomers induce G-protein arrest and symptoms of neurodegeneration. *J Biol Chem*, **284**: 6566-6574.
- ACKERMANN, K. & STEHLE, J. H. (2006). Melatonin synthesis in the human pineal gland: advantages, implications, and difficulties. *Chronobiol Int*, **23**: 369-379.
- ADLER, M. W. & ROGERS, T. J. (2005). Are chemokines the third major system in the brain? *J Leukoc Biol*, **78**: 1204-1209.
- AGUZZI, A., BARRES, B. A. & BENNETT, M. L. (2013). Microglia: scapegoat, saboteur, or something else? *Science*, **339**: 156-161.
- AKIYAMA, H., BARGER, S., BARNUM, S., BRADT, B., BAUER, J., COLE, G. M., COOPER, N. R., EIKELBOOM, P., EMMERLING, M., FIEBICH, B. L., FINCH, C. E., FRAUTSCHY, S., GRIFFIN, W. S., HAMPEL, H., HULL, M., LANDRETH, G., *et al.* (2000). Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, **21**: 383-421.
- AKPINAR, Z., TOKGÖZ, S., GÖKBEL, H., OKUDAN, N., UĞUZ, F. & YILMAZ, G. (2008). The association of nocturnal serum melatonin levels with major depression in patients with acute multiple sclerosis. *Psychiatry Res*, **161**: 253-257.
- ANANDATHEERTHAVARADA, H. K., BISWAS, G., ROBIN, M. A. & AVADHANI, N. G. (2003). Mitochondrial targeting and a novel transmembrane arrest of Alzheimer's amyloid precursor protein impairs mitochondrial function in neuronal cells. *J Cell Biol*, **161**: 41-54.
- ANISIMOV, V. N., POPOVICH, I. G., ZABEZHINSKI, M. A., ANISIMOV, S. V., VESNUSHKIN, G. M. & VINOGRADOVA, I. A. (2006). Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen. *Biochim Biophys Acta*, **1757**: 573-89.
- APELT, J. & SCHLIEBS, R. (2001). Beta-amyloid-induced glial expression of both pro- and anti-inflammatory cytokines in cerebral cortex of aged transgenic Tg2576 mice with Alzheimer plaque pathology. *Brain Res*, **894**: 21-30.
- ARENDRT, J., DEACON, S., ENGLISH, J., HAMPTON, S. & MORGAN, L. (1995). Melatonin and adjustment to phase shift. *J Sleep Res*, **4**: 74-79.
- AXELROD J. & WEISSBACH H. (1961). Purification and properties of hydroxyindole-O-methyl transferase. *J. Biol. Chem.*, **236**: 211-213.

- AXELROD, J. (1974). The pineal gland: a neurochemical transducer. *Science*, **184**: 1341-1348.
- AYDIN, D., WEYER, S. W. & MÜLLER, U. C. (2012). Functions of the APP gene family in the nervous system: insights from mouse models. *Exp Brain Res*, **217**: 423-434.
- AYOUB, M. A., COUTURIER, C., LUCAS-MEUNIER, E., ANGERS, S., FOSSIER, P., BOUVIER, M. & JOCKERS, R. (2002). Monitoring of ligand-independent dimerization and ligand-induced conformational changes of melatonin receptors in living cells by bioluminescence resonance energy transfer. *J Biol Chem*, **277**: 21522-21528.
- AYOUB, M. A., LEVOYE, A., DELAGRANGE, P. & JOCKERS, R. (2004). Preferential formation of MT1/MT2 melatonin receptor heterodimers with distinct ligand interaction properties compared with MT2 homodimers. *Mol Pharmacol*, **66**: 312-321.
- AZIZ, N. A., PIJL, H., FRÖLICH, M., SCHRÖDER-VAN DER ELST, J. P., VAN DER BENT, C., ROELFSEMA, F. & ROOS, R. A. (2009). Delayed onset of the diurnal melatonin rise in patients with Huntington's disease. *J Neurol*, **256**: 1961-1965.
- BABA, K., BENLEULMI-CHAACHOUA, A., JOURNÉ, A. S., KAMAL, M., GUILLAUME, J. L., DUSSAUD, S., GBAHOU, F., YETTOU, K., LIU, C., CONTRERAS-ALCANTARA, S., JOCKERS, R. & TOSINI, G. (2013). Heteromeric MT1/MT2 melatonin receptors modulate photoreceptor function. *Sci Signal*, **6**: ra89.
- BACART J., CORBEL C., JOCKERS R., BACH S. & COUTURIER C. (2008). The BRET technology and its application to screening assays. *Biotechnol J*. **3**: 311-324.
- BAEUEERLE P.A. & BALTIMORE D. (1996). NF- κ B: Ten Years After. *Cell*, **87**: 13-20.
- BALER R., COVINGTON S. & KLEIN D.C. (1997). The rat arylalkylamine N-acetyltransferase gene promoter: cAMP activation via a cAMP-responsive element-CCAAT complex. *J. Biol. Chem.*, **272**: 6979-6985.
- BALES, K. R., DU, Y., DODEL, R. C., YAN, G. M., HAMILTON-BYRD, E. & PAUL, S. M. (1998). The NF-kappaB/Rel family of proteins mediates Abeta-induced neurotoxicity and glial activation. *Brain Res Mol Brain Res*, **57**: 63-72.
- BARRETT, P., MACLEAN, A., DAVIDSON, G. & MORGAN, P. J. (1996). Regulation of the Mel 1a melatonin receptor mRNA and protein levels in the ovine pars tuberalis: evidence for a cyclic adenosine 3',5'-monophosphate-independent Mel 1a receptor coupling and an autoregulatory mechanism of expression. *Mol Endocrinol*, **10**: 892-902.
- BECHMANN I., GALEA I. & PERRY V. H. (2007). What is the blood-brain barrier (not)? *Trends Immunol*, **28**: 5-11.
- BEDROSIAN, T. A. & NELSON, R.J. (2012). Pro: Alzheimer's disease and circadian dysfunction: chicken or egg? *Alzheimers Res Ther*, **4**: 25-27.
- BENI, S. M., KOHEN, R., REITER, R. J., TAN, D. X. & SHOHAMI, E. (2004). Melatonin-induced neuroprotection after closed head injury is associated with increased brain antioxidants and attenuated late-phase activation of NF-kappaB and AP-1. *FASEB J*, **18**: 149-151.

- BENÍTEZ-KING G. (2006). Melatonin as a cytoskeletal modulator: implications for cell physiology and disease. *J Pineal Res*, **40**: 1-9.
- BENÍTEZ-KING, G. & ANTÓN-TAY, F. (1993). Calmodulin mediates melatonin cytoskeletal effects. *Experientia*, **49**: 635-641.
- BENÍTEZ-KING, G., HUERTO-DELGADILLO, L. & ANTÓN-TAY, F. (1991). Melatonin modifies calmodulin cell levels in MDCK and N1E-115 cell lines and inhibits phosphodiesterase activity in vitro. *Brain Res*, **557**: 289-292.
- BERTHELOT, K., CULLIN, C. & LECOMTE, S. (2013). What does make an amyloid toxic: morphology, structure or interaction with membrane? *Biochimie*, **95**: 12-19.
- BHAKAR, A. L., TANNIS, L. L., ZEINDLER, C., RUSSO, M. P., JOBIN, C., PARK, D. S., MACPHERSON, S. & BARKER, P. A. (2002). Constitutive nuclear factor-kappa B activity is required for central neuron survival. *J Neurosci*, **22**: 8466-8475.
- BIANCHI, M. E. (2007). DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol*, **81**: 1-5.
- BLASK, D. E., DAUCHY, R. T. & SAUER, L. A. (2005). Putting cancer to sleep at night: the neuroendocrine/circadian melatonin signal. *Endocrine*, **27**: 179-188.
- BLASK, D. E., SAUER, L. A. & DAUCHY, R. T. (2002). Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Curr Top Med Chem*, **2**: 113-132.
- BLOCK, K. I., KOCH, A. C., MEAD, M. N., TOTHY, P. K., NEWMAN, R. A. & GYLLENHAAL, C. (2008). Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Int J Cancer*, **123**: 1227-1239.
- BORDET, R., DEVOS, D., BRIQUE, S., TOUITOU, Y., GUIEU, J. D., LIBERSA, C. & DESTÉE, A. (2003). Study of circadian melatonin secretion pattern at different stages of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*, **26**: 65-72.
- BOSSY-WETZEL, E., SCHWARZENBACHER, R. & LIPTON, S. A. (2004). Molecular pathways to neurodegeneration. *Nat Med*, **10 Suppl**: S2-S9.
- BOWMAN, C. C., RASLEY, A., TRANGUCH, S. L. & MARRIOTT, I. (2003). Cultured astrocytes express toll-like receptors for bacterial products. *Glia*, **43**: 281-291.
- BRAAK, H. & BRAAK, E. (1995). Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging*, **16**: 271-278.
- BROWN, A. M. & RANSOM, B. R. (2007). Astrocyte glycogen and brain energy metabolism. *Glia*, **55**: 1263-1271.
- BRUCK, R., AEED, H., AVNI, Y., SHIRIN, H., MATAS, Z., SHAHMUROV, M., AVINOACH, I., ZOZULYA, G., WEIZMAN, N. & HOCHMAN, A. (2004). Melatonin inhibits nuclear factor kappa B activation and oxidative stress and protects against thioacetamide induced liver damage in rats. *J Hepatol*, **40**: 86-93.

- BRUNNER, P., SOZER-TOPCULAR, N., JOCKERS, R., RAVID, R., ANGELONI, D., FRASCHINI, F., ECKERT, A., MULLER-SPAHN, F. & SAVASKAN, E. (2006). Pineal and cortical melatonin receptors MT1 and MT2 are decreased in Alzheimer's disease. *Euro J Histochem*, **50**: 311-316.
- BRUSCO, L. I., MÁRQUEZ, M. & CARDINALI, D. P. (1998). Monozygotic twins with Alzheimer's disease treated with melatonin: Case report. *J Pineal Res*, **25**: 260-263.
- BRUSCO, L. I., MÁRQUEZ, M. & CARDINALI, D. P. (2000). Melatonin treatment stabilizes chronobiologic and cognitive symptoms in Alzheimer's disease. *Neuro Endocrinol Lett*, **21**: 39-42.
- BRYDON L., ROKA F., PETIT L., DE COPPET P., TISSOT M., BARRETT P., MORGAN P. J., NANOFF C., STROSBURG A. D. & JOCKERS R. (1999). Dual signaling of human Mel_{1a} melatonin receptors via G_{i2}, G_{i3}, and G_{q/11} proteins. *Mol Endocrinol*, **13**: 2025-2038.
- BUDA, M. & KLEIN, D. C. (1978). A suspension culture of pinealocytes: regulation of N-acetyltransferase activity. *Endocrinology*, **103**: 1483-1493.
- CÁRDENAS A. M., ARDILES A. O., BARRAZA N., BAÉZ-MATUS X. & CAVIEDES P. (2012). Role of tau protein in neuronal damage in Alzheimer's disease and Down syndrome. *Arch Med Res*, **43**: 645-654.
- CARDINALI, D. P., FURIO, A. M. & BRUSCO, L. I. (2010). Clinical aspects of melatonin intervention in Alzheimer's disease progression. *Curr Neuropharmacol*, **8**: 218-227.
- CARNEIRO, R. C., CIPOLLA-NETO, J. & MARKUS, R. P. (1991). Diurnal variation of the rat vas deferens contraction induced by stimulation of presynaptic nicotinic receptors and pineal function. *J Pharmacol Exp Ther*, **259**: 614-619.
- CARRILLO-VICO, A., GUERRERO, J. M., LARDONE, P. J. & REITER, R. J. (2005). A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine*, **27**: 189-200.
- CARRILLO-VICO, A., LARDONE, P. J., ALVAREZ-SÁNCHEZ, N., RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ, A. & GUERRERO, J. M. (2013). Melatonin: buffering the immune system. *Int J Mol Sci*, **14**: 8638-8683.
- CARRILLO-VICO, A.; GARCIA-MAURINO, S.; CALVO, J.R.; GUERRERO, J.M. (2003). Melatonin counteracts the inhibitory effect of PGE2 on IL-2 production in human lymphocytes via its mt1 membrane receptor. *FASEB J*, **17**: 755-757.
- CARVALHO-SOUSA, C. E., DA SILVEIRA CRUZ-MACHADO, S., TAMURA, E. K., FERNANDES, P. A., PINATO, L., MUXEL, S. M., CECON, E. & MARKUS, R. P. (2011). Molecular basis for defining the pineal gland and pinealocytes as targets for tumor necrosis factor. *Front Endocrinol (Lausanne)*, **2**: 10-20.
- CASSONE, V. M. (2014). Avian circadian organization: a chorus of clocks. *Front Neuroendocrinol*, **35**: 76-88.
- CATAPANO, F., MONTELEONE, P., FUSCHINO, A., MAJ, M. & KEMALI, D. (1992). Melatonin and cortisol secretion in patients with primary obsessive-compulsive disorder.

- Psychiatry Res*, **44**: 217-225.
- CAVALLUCCI V., D'AMELIO M. & CECCONI F. (2012). A β toxicity in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*, **45**: 366-378.
- CECON, E. & MARKUS, R. P. (2011). Relevance of the chronobiological and non-chronobiological actions of melatonin for enhancing therapeutic efficacy in neurodegenerative disorders. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*, **5**: 91-99.
- CECON, E., FERNANDES, P. A., PINATO, L., FERREIRA, Z. S. & MARKUS, R. P. (2010). Daily variation of constitutively activated nuclear factor kappa B (NFkB) in rat pineal gland. *Chronobiol Int*, **27**: 52-67.
- CHAN A. S., LAI F. P., LO R. K., VOYNO-YASENETSKAYA T. A., STANBRIDGE E. J. & WONG Y. H. (2002). Melatonin mt₁ and MT₂ receptors stimulate c-Jun N-terminal kinase via pertussis toxin-sensitive and -insensitive G proteins. *Cell Signal.*, **14**: 249-257
- CHEN, L., YAMADA, K., NABESHIMA, T. & SOKABE, M. (2006). alpha7 Nicotinic acetylcholine receptor as a target to rescue deficit in hippocampal LTP induction in beta-amyloid infused rats. *Neuropharmacology*, **50**: 254-268.
- CHEN, S.F., FEI, X. & LI, S.H. (1995). A new simple method of isolation of microvascular endothelial cells avoiding both chemical and mechanical injuries. *Microvasc Res*, **50**: 119-128.
- CHENG, Y., FENG, Z., ZHANG, Q. Z. & ZHANG, J. T. (2006). Beneficial effects of melatonin in experimental models of Alzheimer disease. *Acta Pharmacol Sin*, **27**: 129-139.
- CHOONARA, Y. E., PILLAY, V., DU TOIT, L. C., MODI, G., NAIDOO, D., NDESENDO, V. M. & SIBAMBO, S. R. (2009). Trends in the molecular pathogenesis and clinical therapeutics of common neurodegenerative disorders. *Int J Mol Sci*, **10**: 2510-2557.
- CHROMY, B. A., NOWAK, R. J., LAMBERT, M. P., VIOLA, K. L., CHANG, L., VELASCO, P. T., JONES, B. W., FERNANDEZ, S. J., LACOR, P. N., HOROWITZ, P., FINCH, C. E., KRAFFT, G. A. & KLEIN, W. L. (2003). Self-assembly of Abeta(1-42) into globular neurotoxins. *Biochemistry*, **42**: 12749-12760.
- CIRRITO, J. R., YAMADA, K. A., FINN, M. B., SLOVITER, R. S., BALES, K. R., MAY, P. C., SCHOEPP, D. D., PAUL, S. M., MENNERICK, S. & HOLTZMAN, D. M. (2005). Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-beta levels in vivo. *Neuron*, **48**: 913-922.
- CONTI, A., CONCONI, S., HERTENS, E., SKWARLO-SONTA, K., MARKOWSKA, M. & MAESTRONI, J. M. (2000). Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells. *J Pineal Res*, **28**: 193-202.
- COUTO-MORAES R., PALERMO-NETO J. & MARKUS R.P. (2009). The Immune-Pineal Axis: Stress as a Modulator of Pineal Gland Function. *Neuroimmunomodulation: Ann NY Acad Sci*, **1153**: 193-202.
- COUTURIER, C. & JOCKERS, R. (2003). Activation of the leptin receptor by a ligand-induced conformational change of constitutive receptor dimers. *J Biol Chem*, **278**: 26604-

- 26611.
- COWBURN, R. F., O'NEILL, C., RAVID, R., ALAFUZOFF, I., WINBLAD, B. & FOWLER, C. J. (1992). Adenylyl cyclase activity in postmortem human brain: evidence of altered G protein mediation in Alzheimer's disease. *J Neurochem*, **58**: 1409-1419.
- COYLE, J. T., PRICE, D. L. & DELONG, M. R. (1983). Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science*, **219**: 1184-1190.
- CSABA G. & BARÁTH P. (1975). Morphological changes of thymus and the thyroid gland after postnatal extirpation of pineal body. *Endocrinol Exp*, **9**: 59-67.
- DA SILVEIRA CRUZ-MACHADO, S., CARVALHO-SOUSA, C. E., TAMURA, E. K., PINATO, L., CECON, E., FERNANDES, P. A., DE AVELLAR, M. C., FERREIRA, Z. S. & MARKUS, R. P. (2010). TLR4 and CD14 receptors expressed in rat pineal gland trigger NFkB pathway. *J Pineal Res*, **49**: 183-192.
- DA SILVEIRA CRUZ-MACHADO, S., PINATO, L., TAMURA, E. K., CARVALHO-SOUSA, C. E. & MARKUS, R. P. (2012). Glia-pinealocyte network: the paracrine modulation of melatonin synthesis by tumor necrosis factor (TNF). *PLoS One*, **7**: e40142.
- DAHLGREN, K. N., MANELLI, A. M., STINE, W. B., BAKER, L. K., KRAFFT, G. A. & LADU, M. J. (2002). Oligomeric and fibrillar species of amyloid-beta peptides differentially affect neuronal viability. *J Biol Chem*, **277**: 32046-32053.
- DANDY, W. E. (1915). Extirpation of the pineal body. *J Exp Med*, **22**: 237-246.
- DE ALMEIDA-PAULA, L. D., COSTA-LOTUFO, L. V., SILVA FERREIRA, Z., MONTEIRO, A. E., ISOLDI, M. C., GODINHO, R. O. & MARKUS, R. P. (2005). Melatonin modulates rat myotube-acetylcholine receptors by inhibiting calmodulin. *Eur J Pharmacol*, **525**: 24-31.
- DE OLIVEIRA TATSCH-DIAS, M., LEVANDOVSKI, R. M., CUSTÓDIO DE SOUZA, I. C., GREGIANIN ROCHA, M., MAGNO FERNANDES, P. A., TORRES, I. L., HIDALGO, M. P., MARKUS, R. P. & CAUMO, W. (2013). The concept of the immune-pineal axis tested in patients undergoing an abdominal hysterectomy. *Neuroimmunomodulation*, **20**: 205-212.
- DOMÍNGUEZ-LÓPEZ, S., HOWELL, R., GOBBI, G. (2012). Characterization of serotonin neurotransmission in knockout mice: implications for major depression. *Rev Neurosci*, **23**: 429-443.
- DOWLING, G. A., BURR, R. L., VAN SOMEREN, E. J., HUBBARD, E. M., LUXENBERG, J. S., MASTICK, J. & COOPER, B. A. (2008). Melatonin and bright-light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*, **56**: 239-246.
- DRAGICEVIC, N., COPES, N., O'NEAL-MOFFITT, G., JIN, J., BOZZEO, R., MAMCARZ, M., TAN, J., CAO, C., OLCESE, J., ARENDASH, G.W. & BRADSHAW, P.C. (2011). Melatonin treatment restores mitochondrial function in Alzheimer's mice. A mitochondrial protective role of melatonin membrane receptor signaling. *J Pineal Res*, **51**: 75-86.
- DRAKE, M. T., SHENOY, S. K. & LEFKOWITZ, R. J. (2006). Trafficking of G protein-coupled

- receptors. *Circ Res*, **99**: 570-582.
- DUBOCOVICH M. L., CARDINALI, D. P., DELAGRANGE, P., KRAUSE, D. N., STROBERG, A. D., SUDGEN D. & YOCCA F. D. (2000). Melatonin Receptors. *In: The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification*. 2nd Edition. Ed: D. Girdlestone, IUPHAR Media, London.
- DUBOCOVICH, M. L. (1985). Characterization of a retinal melatonin receptor. *J Pharmacol Exp Ther*, **234**: 395-401.
- DUBOCOVICH, M. L. (1988). Pharmacology and function of melatonin receptors. *FASEB J*, **2**: 2765-2773.
- DUBOCOVICH, M. L. (1995). Melatonin receptors: are there multiple subtypes? *Trends Pharmacol Sci*, **16**: 50-56.
- DUBOCOVICH, M. L. & MARKOWSKA, M. (2005). Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine*, **27**: 101-110.
- DUBOCOVICH, M. L. & TAKAHASHI, J. S. (1987). Use of 2-[125I]iodomelatonin to characterize melatonin binding sites in chicken retina. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **84**: 3916-3920.
- DUBOCOVICH, M. L., SHANKAR, G. & MICKEL, M. (1989). 2-[125I]iodomelatonin labels sites with identical pharmacological characteristics in chicken brain and chicken retina. *Eur J Pharmacol*, **162**: 289-299.
- DUFOURNY L., LEVASSEUR A., MIGAUD M., CALLEBAUT I., PONTAROTTI P., MALPAUX B. & MONGET P. (2008). GPR50 is the mammalian ortholog of Mel1c: evidence of rapid evolution in mammals. *BMC Evol Biol*, **8**: 105-118.
- DUNCAN, M. J., TAKAHASHI, J. S. & DUBOCOVICH, M. L. (1988). 2-[125I]iodomelatonin binding sites in hamster brain membranes: pharmacological characteristics and regional distribution. *Endocrinology*, **122**: 1825-1833.
- EBISAWA, T., KARNE, S., LERNER, M. R. & REPPERT, S. M. (1994). Expression cloning of a high-affinity melatonin receptor from *Xenopus* dermal melanophores. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **91**: 6133-6137.
- EKSTRÖM P. & MEISSL H. (2003). Evolution of photosensory pineal organs in new light: the fate of neuroendocrine photoreceptors. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, **358**: 1679-1700.
- ESPINO, J., BEJARANO, I., PAREDES, S.D., GONZÁLEZ, D., BARRIGA, C., REITER, R.J., PARIENTE, J.A. & RODRIGUEZ, A.B. (2010). Melatonin counteracts alterations in oxidative metabolism and cell viability induced by intracellular calcium overload in human leucocytes: changes with age. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, **107**: 590-597.
- ESPINO, J., RODRÍGUEZ, A. B. & PARIENTE, J. A. (2013). The inhibition of TNF- α -induced leucocyte apoptosis by melatonin involves membrane receptor MT1/MT2 interaction. *J Pineal Res*, **54**: 442-452.
- FALSIG J., LATTA M. & LEIST M. (2004). Defined inflammatory states in astrocyte cultures:

- Correlation with susceptibility towards CD95- driven apoptosis. *J Neurochem*, **88**: 181-193.
- FANGET, F., CLAUSRAT, B., DALERY, J., BRUN, J., TERRA, J. L., MARIE-CARDINE, M. & GUYOTAT, J. (1989). Nocturnal plasma melatonin levels in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, **25**: 499-501.
- FASSBENDER, K., WALTER, S., KÜHL, S., LANDMANN, R., ISHII, K., BERTSCH, T., STALDER, A. K., MUEHLHAUSER, F., LIU, Y., ULMER, A. J., RIVEST, S., LENTSCHAT, A., GULBINS, E., JUCKER, M., STAUFENBIEL, M., BRECHTEL, K., *et al.* (2004). The LPS receptor (CD14) links innate immunity with Alzheimer's disease. *FASEB J*, **18**: 203-205.
- FAUTECK, J., SCHMIDT, H., LERCHL, A., KURLEMANN, G. & WITTKOWSKI, W. (1999). Melatonin in epilepsy: first results of replacement therapy and first clinical results. *Biol Signals Recept*, **8**: 105-110.
- FENG, Z. & ZHANG, J. T. (2004a). Melatonin reduces amyloid beta-induced apoptosis in pheochromocytoma (PC12) cells. *J Pineal Res*, **37**: 257-266.
- FENG, Z. & ZHANG, J. T. (2004b). Protective effect of melatonin on beta-amyloid-induced apoptosis in rat astrogloma C6 cells and its mechanism. *Free Radic Biol Med*, **37**: 1790-1801.
- FENG, Z., CHANG, Y., CHENG, Y., ZHANG, B. L., QU, Z. W., QIN, C. & ZHANG, J. T. (2004a). Melatonin alleviates behavioral deficits associated with apoptosis and cholinergic system dysfunction in the APP 695 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Pineal Res*, **37**: 129-136.
- FENG, Z., CHENG, Y. & ZHANG, J. T. (2004b). Long-term effects of melatonin or 17 beta-estradiol on improving spatial memory performance in cognitively impaired, ovariectomized adult rats. *J Pineal Res*, **37**: 198-206.
- FERNANDES P.A., BOTHOREL B., CLESSE D., MONTEIRO A.W., CALGARI C., RAISON S., SIMONNEAUX V. & MARKUS R.P. (2009). Local corticosterone infusion enhances nocturnal pineal melatonin production in vivo. *J. Neuroendocrinol.*, **21**: 90-97.
- FERNANDES, P.A., CECON, E., MARKUS, R.P. & FERREIRA Z.S. (2006). Effect of TNF-alpha on the melatonin synthetic pathway in the rat pineal gland: basis for a 'feedback' of the immune response on circadian timing. *J Pineal Res*, **41**: 344-350.
- FERREIRA, Z. S., CIPOLLA-NETO, J. & MARKUS R. P. (1994). Presence of P2-purinoceptors in the rat pineal gland. *Br J Pharmacol*, **112**: 107-110.
- FERREIRA, Z. S., FERNANDES P. A., DUMA D., ASSREUY J., AVELLAR M. C. & MARKUS R.P. (2005). Corticosterone modulates noradrenaline-induced melatonin synthesis through inhibition of nuclear factor kappa b. *J Pineal Res*, **38**: 182-188.
- FERREIRA, Z. S., GARCIA, C. R., SPRAY, D. C. & MARKUS, R. P. (2003). P2Y(1) receptor activation enhances the rate of rat pinealocyte-induced extracellular acidification via a calcium- dependent mechanism. *Pharmacology*, **69**: 33-37.

- FERTL, E., AUFF, E., DOPPELBAUER, A. & WALDHAUSER, F. (1991). Circadian secretion pattern of melatonin in Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*, **3**: 41-47.
- FINOCCHIARO, L. M. & GLIKIN, G. C. (1998). Intracellular melatonin distribution in cultured cell lines. *J Pineal Res*, **24**: 22-34.
- FLYNN, D. D., WEINSTEIN, D. A. & MASH, D. C. (1991). Loss of high-affinity agonist binding to M1 muscarinic receptors in Alzheimer's disease: implications for the failure of cholinergic replacement therapies. *Ann Neurol*, **29**: 256-262.
- GAO, H. M., ZHOU, H., ZHANG, F., WILSON, B. C., KAM, W. & HONG, J. S. (2011). HMGB1 acts on microglia Mac1 to mediate chronic neuroinflammation that drives progressive neurodegeneration. *J Neurosci*, **31**: 1081-1092.
- GAUER, F., MASSON-PÉVET, M. & PÉVET, P. (1993). Melatonin receptor density is regulated in rat pars tuberalis and suprachiasmatic nuclei by melatonin itself. *Brain Res*, **602**: 153-156.
- GEARY, G. G., KRAUSE, D. N. & DUCKLES, S. P. (1997). Melatonin directly constricts rat cerebral arteries through modulation of potassium channels. *Am J Physiol*, **273**: H1530-H1536.
- GEHRMAN, P. R., CONNOR, D. J., MARTIN, J. L., SHOCHAT, T., COREY-BLOOM, J. & ANCOLI-ISRAEL, S. (2009). Melatonin fails to improve sleep or agitation in double-blind randomized placebo-controlled trial of institutionalized patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, **17**: 166-169.
- GERSHON, M.D. (2013). 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, **20**: 14-21.
- GHASEMI, R., ZARIFKAR, A., RASTEGAR, K., MAGHSOUDI, N. & MOOSAVI, M. (2014). Repeated intra-hippocampal injection of beta-amyloid 25-35 induces a reproducible impairment of learning and memory: Considering caspase-3 and MAPKs activity. *Eur J Pharmacol*, **726C**: 33-40.
- GHOSH S., MAY M.J. & KOPP E.B. (1998). NF- κ B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Annu Rev Immunol*, **16**: 225-260.
- GILAD, E., WONG, H. R., ZINGARELLI, B., VIRÁG, L., O'CONNOR, M., SALZMAN, A. L. & SZABÓ, C. (1998). Melatonin inhibits expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase in murine macrophages: role of inhibition of NF κ B activation. *FASEB J*, **12**: 685-693.
- GILMORE, T. D. & GERONDAKIS, S. (2011). The c-Rel Transcription Factor in Development and Disease. *Genes Cancer*, **2**: 695-711.
- GLASS, C. K., SAIJO, K., WINNER, B., MARCHETTO, M. C. & GAGE, F. H. (2010). Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell*, **140**: 918-934.
- HANISCH, U. K. & KETTENMANN, H. (2007). Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nat Neurosci*, **10**: 1387-1394.

- HANSSON, E. & RÖNNBÄCK, L. (2003). Glial neuronal signaling in the central nervous system. *FASEB J*, **17**: 341-348.
- HARDELAND, R. (2009). Melatonin: signaling mechanisms of a pleiotropic agent. *Biofactors*, **35**: 183-192.
- HARDELAND, R. (2012). Melatonin in aging and disease - multiple consequences of reduced secretion, options and limits of treatment. *Aging Dis*, **3**: 194-225.
- HARDELAND, R. (2013). Chronobiology of melatonin beyond the feedback to the suprachiasmatic nucleus - consequences to melatonin dysfunction. *Int J Mol Sci*, **14**: 5817-5841.
- HARDELAND, R. & POEGGELER, B. (2003). Non-vertebrate melatonin. *J Pineal Res*, **34**: 233-241.
- HARDELAND, R., COTO-MONTES, A. & POEGGELER, B. (2003). Circadian rhythms, oxidative stress, and antioxidative defense mechanisms. *Chronobiol Int*, **20**: 921-962.
- HARDELAND, R., PANDI-PERUMAL, S. R. & CARDINALI, D. P. (2006). Melatonin. *Int J Biochem Cell Biol*, **38**: 313-316.
- HARDY, J. & SELKOE, D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, **297**: 353-356.
- HAUS E., LAKATUA D.J., SWOYER J. & SACKETT-LUNDEEN L. (1983). Chronobiology in hematology and immunology. *Am J Anat*, **168**: 467-517.
- HAYDEN M.S. & GHOSH S. (2008). Shared Principles in NF- κ B Signaling. *Cell*, **132**: 344-362.
- HAYDEN, M. S. & GHOSH, S. (2012). NF- κ B, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions. *Genes Dev*, **26**: 203-234.
- HE, Y., ZHENG, M. M., MA, Y., HAN, X. J., MA, X. Q., QU, C. Q. & DU, Y. F. (2012). Soluble oligomers and fibrillar species of amyloid β -peptide differentially affect cognitive functions and hippocampal inflammatory response. *Biochem Biophys Res Commun*, **429**: 125-130.
- HEWARD, C. B. & HADLEY, M. E. (1975). Structure-activity relationships of melatonin and related indoleamines. *Life Sci*, **17**: 1167-1177.
- HO L., PIERONI C., WINGER D., PUROHIT D.P., AISEN P.S. & PASINETTI G.M. (1999). Regional distribution of cyclooxygenase-2 in the hippocampal formation in Alzheimer's disease. *J Neurosci Res*, **57**: 295-303.
- HO, A. K., THOMAS, T. P., CHIK, C. L., ANDERSON, W. B. & KLEIN, D. C. (1988). Protein kinase C: subcellular redistribution by increased Ca^{2+} influx. Evidence that Ca^{2+} -dependent subcellular redistribution of protein kinase C is involved in potentiation of beta-adrenergic stimulation of pineal cAMP and cGMP by K^{+} and A23187. *J Biol Chem*, **263**: 9292-9297.
- HOLM T. H., DRAEBY D. & OWENS T. (2012). Microglia are required for astroglial Toll-like receptor 4 response and for optimal TLR2 and TLR3 response. *Glia*, **60**: 630-638.

- HOPPE, J. B., FROZZA, R. L., HORN, A. P., COMIRAN, R. A., BERNARDI, A., CAMPOS, M. M., BATTASTINI, A. M. & SALBEGO, C. (2010). Amyloid-beta neurotoxicity in organotypic culture is attenuated by melatonin: involvement of GSK-3beta, tau and neuroinflammation. *J Pineal Res*, **48**: 230-238.
- HOSHINO, T., MURAO, N., NAMBA, T., TAKEHARA, M., ADACHI, H., KATSUNO, M., SOBUE, G., MATSUSHIMA, T., SUZUKI, T. & MIZUSHIMA, T. (2011). Suppression of Alzheimer's disease-related phenotypes by expression of heat shock protein 70 in mice. *J Neurosci*, **31**: 5225-5234.
- HUNT, A. E., AL-GHOUL, W. M., GILLETTE, M. U. & DUBOCOVICH, M. L. (2001). Activation of MT(2) melatonin receptors in rat suprachiasmatic nucleus phase advances the circadian clock. *Am J Physiol Cell Physiol*, **280**: C110-C118.
- INOUE S.T. & KAWAMURA H. (1979). Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic "island" containing the suprachiasmatic nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA*, **76**: 5962-5966.
- IUVONE, P. M., TOSINI, G., POZDEYEV, N., HAQUE, R., KLEIN, D. C. & CHAURASIA, S. S. (2005). Circadian clocks, clock networks, arylalkylamine N-acetyltransferase, and melatonin in the retina. *Prog Retin Eye Res*, **24**: 433-456.
- JANÍČKOVÁ, H., RUDAJEV, V., ZIMČÍK, P., JAKUBÍK, J., TANILA, H., EL-FAKAHANY, E. E. & DOLEŽAL, V. (2013). Uncoupling of M1 muscarinic receptor/G-protein interaction by amyloid β (1-42). *Neuropharmacology*, **67**: 272-283.
- JEKABSONE, A., MANDER, P. K., TICKLER, A., SHARPE, M. & BROWN, G. C. (2006). Fibrillar beta-amyloid peptide Abeta1-40 activates microglial proliferation via stimulating TNF-alpha release and H2O2 derived from NADPH oxidase: a cell culture study. *J Neuroinflammation*, **3**: 24.
- JENSEN, C.J., MASSIE, A. & DE KEYSER J. (2013). Immune players in the CNS: the astrocyte. *J Neuroimmune Pharmacol*, **8**: 824-839.
- JEON, G. W., SUNG, D. K., JUNG, Y. J., KOO, S. H., CHOI, S. H., CHANG, Y. S., SIN, J. B. & PARK, W. S. (2011). Granulocyte colony stimulating factor attenuates hyperoxia-induced lung injury by down-modulating inflammatory responses in neonatal rats. *Yonsei Med J*, **52**: 65-73.
- JEONG, E. & LEE, J.Y. (2011). Intrinsic and extrinsic regulation of innate immune receptors. *Yonsei Med J*, **52**: 379-392.
- JOCKERS, R., MAURICE, P., BOUTIN, J. A. & DELAGRANGE, P. (2008). Melatonin receptors, heterodimerization, signal transduction and binding sites: what's new? *Br J Pharmacol*, **154**: 1182-1195.
- JOSEPH, J. A., CUTLER, R. & ROTH, G. S. (1993). Changes in G protein-mediated signal transduction in aging and Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*, **695**: 42-45.
- JUNG, B. & AHMAD, N. (2006). Melatonin in cancer management: progress and promise.

- Cancer Res*, **66**: 9789-9793.
- JÜRGENSEN, S. & FERREIRA, S. T. (2010). Nicotinic receptors, amyloid-beta, and synaptic failure in Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci*, **40**: 221-229.
- KALINSKI, P. (2012). Regulation of immune responses by prostaglandin E2. *J Immunol*, **188**: 21-28.
- KALTSCHMIDT, B. & KALTSCHMIDT, C. (2000). Constitutive NF-kappa B activity is modulated via neuron-astroglia interaction. *Exp Brain Res*, **130**: 100-104.
- KALTSCHMIDT, B., WIDERA, D. & KALTSCHMIDT, C. (2005). Signaling via NF-kB in the nervous system. *Biochim Biophys Acta*, **1745**: 287-299.
- KALTSCHMIDT, B., UHEREK, M., WELLMANN, H., VOLK, B. & KALTSCHMIDT, C. (1999). Inhibition of NF-kappaB potentiates amyloid beta-mediated neuronal apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **96**: 9409-9414.
- KAMAL, M. & JOCKERS, R. (2011). Biological Significance of GPCR Heteromerization in the Neuro-Endocrine System. *Front Endocrinol (Lausanne)*, **2**: 2.
- KAUPPINEN, A., SUURONEN, T., OJALA, J., KAARNIRANTA, K. & SALMINEN, A. (2013). Antagonistic crosstalk between NF-κB and SIRT1 in the regulation of inflammation and metabolic disorders. *Cell Signal*, **25**: 1939-1948.
- KIM, D. & TSAI, L. H. (2009). Bridging physiology and pathology in AD. *Cell*, **137**: 997-1000.
- KIRKITADZE, M. D., BITAN, G. & TELOW, D. B. (2002). Paradigm shifts in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders: the emerging role of oligomeric assemblies. *J Neurosci Res*, **69**: 567-577.
- KLEIN D. C., SUGDEN D. & WELLER J. L. (1983). Postsynaptic alpha-adrenergic receptors potentiate the beta-adrenergic stimulation of pineal serotonin N-acetyltransferase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **80**: 599-603.
- KLEIN D. C. & WELLER J. L. (1970). Indole metabolism in the pineal gland: a circadian rhythm in N-acetyltransferase. *Science*, **169**: 1093-1095.
- KLEIN, D. C., COON, S. L., ROSEBOOM, P. H., WELLER, J. L., BERNARD, M., GASTEL, J. A., ZATZ, M., IUVONE, P. M., RODRIGUEZ, I. R., BÉGAY, V., FALCÓN, J., CAHILL, G. M., CASSONE, V. M. & BALER, R. (1997). The melatonin rhythm-generating enzyme: molecular regulation of serotonin N-acetyltransferase in the pineal gland. *Recent Prog Horm Res*, **52**: 307-358.
- KONTUREK, S. J., KONTUREK, P. C., BRZOZOWSKI, T. & BUBENIK, G. A. (2007). Role of melatonin in upper gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol*, **58 Suppl 6**: 23-52.
- KUNZ, D., SCHMITZ, S., MAHLBERG, R., MOHR, A., STÖTER, C., WOLF, K. J. & HERRMANN, W. M. (1999). A new concept for melatonin deficit: on pineal calcification and melatonin excretion. *Neuropsychopharmacology*, **21**: 765-772.
- KVETNOY, I. M. (1999). Extrapineal melatonin: location and role within diffuse neuroendocrine system. *Histochem J*, **31**: 1-12.

- LAEMMLI, U.K. (1970). Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*, **227**: 680-685.
- LAHIRI, D. K. (1999). Melatonin affects the metabolism of the beta-amyloid precursor protein in different cell types. *J Pineal Res*, **26**: 137-146.
- LAHIRI, D. K., CHEN, D., GE, Y. W., BONDY, S. C. & SHARMAN, E. H. (2004). Dietary supplementation with melatonin reduces levels of amyloid beta-peptides in the murine cerebral cortex. *J Pineal Res*, **36**: 224-231.
- LARSON, J., JESSEN, R. E., UZ, T., ARSLAN, A. D., KURTUNCU, M., IMBESI, M. & MANEV, H. (2006). Impaired hippocampal long-term potentiation in melatonin MT2 receptor-deficient mice. *Neurosci Lett*, **393**: 23-26.
- LAUDON, M., NIR, I. & ZISAPEL, N. (1988). Melatonin receptors in discrete brain areas of the male rat. Impact of aging on density and on circadian rhythmicity. *Neuroendocrinology*, **48**: 577-583.
- LEMMERS, B., SALMENA, L., BIDÈRE, N., SU, H., MATYSIAK-ZABLOCKI, E., MURAKAMI, K., OHASHI, P. S., JURISICOVA, A., LENARDO, M., HAKEM, R. & HAKEM, A. (2007). Essential role for caspase-8 in Toll-like receptors and NFkappaB signaling. *J Biol Chem*, **282**: 7416-7423.
- LERNER A. B, CASE J. D. & TAKAHASHI Y. (1960). Isolation of melatonin and 5-methoxyindole-3-acetic acid from bovine pineal glands. *J Biol Chem*, **235**: 1992-1997.
- LERNER A. B., CASE J. O., TAKAHASHI Y., LEE T. H. & MORI W. (1958). Isolation of melatonin, the pineal factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc*, **80**: 2587.
- LEUNG, R., PROITSI, P., SIMMONS, A., LUNNON, K., GÜNTERT, A., KRONENBERG, D., PRITCHARD, M., TSOLAKI, M., MECOCCI, P., KLOSZEWSKA, I., VELLAS, B., SOININEN, H., WAHLUND, L. O. & LOVESTONE, S. (2013). Inflammatory proteins in plasma are associated with severity of Alzheimer's disease. *PLoS One*, **8**: e64971.
- LEVOYE, A., DAM, J., AYOUB, M. A., GUILLAUME, J. L., COUTURIER, C., DELAGRANGE, P. & JOCKERS, R. (2006). The orphan GPR50 receptor specifically inhibits MT1 melatonin receptor function through heterodimerization. *EMBO J*, **25**: 3012-3023.
- LEZOUALCH, F., SPARAPANI, M. & BEHL, C. (1998). N-acetyl-serotonin (normelatonin) and melatonin protect neurons against oxidative challenges and suppress the activity of the transcription factor NF-kappaB. *J Pineal Res*, **24**: 168-178.
- LI, S. F., WU, M. N., WANG, X. H., YUAN, L., YANG, D. & QI, J. S. (2011). Requirement of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors for amyloid β protein-induced depression of hippocampal long-term potentiation in CA1 region of rats in vivo. *Synapse*, **65**: 1136-1143.
- LIN, L., HUANG, Q. X., YANG, S. S., CHU, J., WANG, J. Z. & TIAN, Q. (2013). Melatonin in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, **14**: 14575-14593.
- LING, Z. Q., TIAN, Q., WANG, L., FU, Z. Q., WANG, X. C., WANG, Q. & WANG, J. Z.

- (2009). Constant illumination induces Alzheimer-like damages with endoplasmic reticulum involvement and the protection of melatonin. *J Alzheimers Dis*, **16**: 287-300.
- LISSONI, P., ROVELLI, F., MALUGANI, F., BUCOVEC, R., CONTI, A. & MAESTRONI, G. J. (2001). Anti-angiogenic activity of melatonin in advanced cancer patients. *Neuro Endocrinol Lett*, **22**: 45-47.
- LIU Q., KAWAI H. & BERG D.K. (2001). Beta-amyloid peptide blocks the response of alpha 7-containing nicotinic receptors on hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, **98**: 4734-4739.
- LIU, R. Y., ZHOU, J. N., VAN HEERIKHUIZE, J., HOFMAN, M. A. & SWAAB, D. F. (1999). Decreased melatonin levels in postmortem cerebrospinal fluid in relation to aging, Alzheimer's disease, and apolipoprotein E-epsilon4/4 genotype. *J Clin Endocrinol Metab*, **84**: 323-327.
- LIU, S. J. & WANG, J. Z. (2002). Alzheimer-like tau phosphorylation induced by wortmannin in vivo and its attenuation by melatonin. *Acta Pharmacol Sin*, **23**: 183-187.
- LIU, S., LEE, Y. F., CHOU, S., UNO, H., LI, G., BROOKES, P., MASSETT, M. P., WU, Q., CHEN, L. M. & CHANG, C. (2011). Mice lacking TR4 nuclear receptor develop mitochondrial myopathy with deficiency in complex I. *Mol Endocrinol*, **25**: 1301-1310.
- LOPES, C., DELYRA, J. L., MARKUS, R. P. & MARIANO M. (1997). Circadian rhythm in experimental granulomatous inflammation is modulated by melatonin. *J Pineal Res*, **23**: 72-78.
- LOPES, C., MARIANO, M. & MARKUS, R. P. (2001). Interaction between the adrenal and the pineal gland in chronic experimental inflammation induced by BCG in mice. *Inflamm Res*, **50**: 6-11.
- LOTUFO, C. M., LOPES, C., DUBOCOVICH, M. L., FARSKY, S. H. & MARKUS, R. P. (2001). Melatonin and N-acetylserotonin inhibit leukocyte rolling and adhesion to rat microcirculation. *Eur J Pharmacol*, **430**: 351-357.
- LOTUFO, C. M., YAMASHITA, C. E., FARSKY, S. H. & MARKUS, R. P. (2006). Melatonin effect on endothelial cells reduces vascular permeability increase induced by leukotriene B4. *Eur J Pharmacol*, **534**: 258-263.
- LUCHETTI, F., BETTI, M., CANONICO, B., ARCANGELETTI, M., FERRI, P., GALLI, F. & PAPA, S. (2009). ERK MAPK activation mediates the antiapoptotic signaling of melatonin in UVB-stressed U937 cells. *Free Radic Biol Med*, **46**: 339-351.
- LUCHETTI, F., CANONICO, B., BETTI, M., ARCANGELETTI, M., PILOLLI, F., PIRODDI, M., CANESI, L., PAPA, S. & GALLI, F. (2010). Melatonin signaling and cell protection function. *FASEB J*, **24**: 3603-3624.
- MA, Q. L., HARRIS-WHITE, M. E., UBEDA, O. J., SIMMONS, M., BEECH, W., LIM, G. P., TETER, B., FRAUTSCHY, S. A. & COLE, G. M. (2007). Evidence of Abeta- and transgene-dependent defects in ERK-CREB signaling in Alzheimer's models. *J Neurochem*, **103**: 1594-

- 1607.
- MACKENZIE, R. S., MELAN, M. A., PASSEY, D. K. & WITT-ENDERBY, P. A. (2002). Dual coupling of MT₁ and MT₂ melatonin receptors to cyclic AMP and phosphoinositide signal transduction cascades and their regulation following melatonin exposure. *Biochem Pharmacol*, **63**: 587-595.
- MAESTRONI, G. J. (2001). The immunotherapeutic potential of melatonin. *Expert Opin Investig Drugs*, **10**: 467-476.
- MAGRI, F., LOCATELLI, M., BALZA, G., MOLLA, G., CUZZONI, G., FIORAVANTI, M., SOLERTE, S. B. & FERRARI, E. (1997). Changes in endocrine circadian rhythms as markers of physiological and pathological brain aging. *Chronobiol Int*, **14**: 385-396.
- MAHLBERG, R., KUNZ, D., SUTEJ, I., KÜHL, K. P. & HELLWEG, R. (2004). Melatonin treatment of day-night rhythm disturbances and sundowning in Alzheimer disease: an open-label pilot study using actigraphy. *J Clin Psychopharmacol*, **24**: 456-459.
- MAHLBERG, R., WALTHER, S., KALUS, P., BOHNER, G., HAEDDEL, S., REISCHIES, F. M., KÜHL, K. P., HELLWEG, R. & KUNZ, D. (2008). Pineal calcification in Alzheimer's disease: an in vivo study using computed tomography. *Neurobiol Aging*, **29**: 203-209.
- MALDONADO, M. D., GARCIA-MORENO, H. & CALVO, J. R. (2013). Melatonin protects mast cells against cytotoxicity mediated by chemical stimuli PMACI: possible clinical use. *J Neuroimmunol*, **262**: 62-65.
- MARKUS, R. P. & FERREIRA, Z. S. (2011). The immune-pineal axis: The role of pineal and extra-pineal melatonin in modulating inflammation. *Adv Neuroimmune Biol*, **1**: 95-104.
- MARKUS, R. P., CECON, E. & PIRES-LAPA, M. A. (2013). Immune-Pineal Axis: Nuclear Factor κ B (NF- κ B) Mediates the Shift in the Melatonin Source from Pinealocytes to Immune Competent Cells. *Int J Mol Sci*, **14**: 10979-10997.
- MARKUS, R. P., FERREIRA, Z. S., FERNANDES, P. A. & CECON, E. (2007). The immune-pineal axis: a shuttle between endocrine and paracrine melatonin sources. *Neuroimmunomodulation*, **14**: 126-133.
- MARKUS, R. P., SANTOS, J. M., ZAGO, W. & RENO, L. A. (2003). Melatonin nocturnal surge modulates nicotinic receptors and nicotine-induced [3H]glutamate release in rat cerebellum slices. *J Pharmacol Exp Ther*, **305**: 525-530.
- MARKUS, R. P., SILVA, C. L., FRANCO, D. G., BARBOSA, E. M. & FERREIRA, Z. S. (2010). Is modulation of nicotinic acetylcholine receptors by melatonin relevant for therapy with cholinergic drugs? *Pharmacol Ther*, **126**: 251-262.
- MARKUS, R. P., ZAGO, W. M. & CARNEIRO, R. C. (1996). Melatonin modulation of presynaptic nicotinic acetylcholine receptors in the rat vas deferens. *J Pharmacol Exp Ther*, **279**: 18-22.
- MARKUS, R.P., BARBOSA-JUNIOR, E.J.M. & FERREIRA, Z.S. (2003). Ritmos biológicos: entendendo as horas, os dias e as estações do ano. *Revista Einstein*, **1**: 143-148.

- MAROSO, M., BALOSSO, S., RAVIZZA, T., LIU, J., ARONICA, E., IYER, A. M., ROSSETTI, C., MOLteni, M., CASALGRANDI, M., MANFREDI, A. A., BIANCHI, M. E. & VEZZANI, A. (2010). Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures. *Nat Med*, **16**: 413-419.
- MASANA, M. I., BENLOUCIF, S. & DUBOCOVICH, M. L. (2000). Circadian rhythm of mt1 melatonin receptor expression in the suprachiasmatic nucleus of the C3H/HeN mouse. *J Pineal Res*, **28**: 185-192.
- MASANA, M., DOOLEN, S., ERSAHIN, C., AL-GHOUL, W., DUCKLES, S., DUBOCOVICH, M. & KRAUSE, D. (2002). MT2 melatonin receptors are present and functional in rat caudal artery. *J Pharmacol Exp Ther*, **302**: 1295-1302.
- MASILAMONI, J. G., JESUDASON, E. P., DHANDAYUTHAPANI, S., ASHOK, B. S., VIGNESH, S., JEBARAJ, W. C., PAUL, S. F. & JAYAKUMAR, R. (2008). The neuroprotective role of melatonin against amyloid beta peptide injected mice. *Free Radic Res*, **42**: 661-673.
- MATSUBARA, E., BRYANT-THOMAS, T., PACHECO-QUINTO, J., HENRY, T.L., PÖEGGELER, B., HERBERT, D., CRUZ-SANCHEZ, F., CHYAN, Y.J., SMITH, M.A., PERRY, G., *et al.* (2003). Melatonin increases survival and inhibits oxidative and amyloid pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurochem*, **85**: 1101-1108.
- MATTSON, M. P. & CAMANDOLA, S. (2001). NF-kappaB in neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *J Clin Invest*, **107**: 247-254.
- MEDIAVILLA, M. D., SANCHEZ-BARCELO, E. J., TAN, D. X., MANCHESTER, L. & REITER, R. J. (2010). Basic mechanisms involved in the anti-cancer effects of melatonin. *Curr Med Chem*, **17**: 4462-4481.
- MENAKER, M., MOREIRA, L. F. & TOSINI, G. (1997). Evolution of circadian organization in vertebrates. *Braz J Med Biol Res*, **30**: 305-313.
- MERCIER, J. F., SALAHPOUR, A., ANGERS, S., BREIT, A. & BOUVIER, M. (2002). Quantitative assessment of beta 1- and beta 2-adrenergic receptor homo- and heterodimerization by bioluminescence resonance energy transfer. *J Biol Chem*, **277**: 44925-44931.
- MEXAL, S., HORTON, W. J., CROUCH, E. L., MAIER, S. I., WILKINSON, A. L., MARSOLEK, M. & STITZEL, J. A. (2012). Diurnal variation in nicotine sensitivity in mice: role of genetic background and melatonin. *Neuropharmacology*, **63**: 966-973.
- MILLER, S. C., PANDI-PERUMAL, S. R., PANDI, P. S., ESQUIFINO, A. I., CARDINALI, D. P. & MAESTRONI, G. J. (2006). The role of melatonin in immuno-enhancement: potential application in cancer. *Int J Exp Pathol*, **87**: 81-87.
- MISHIMA, K., TOZAWA, T., SATOH, K., MATSUMOTO, Y., HISHIKAWA, Y. & OKAWA, M. (1999). Melatonin secretion rhythm disorders in patients with senile dementia of Alzheimer's type with disturbed sleep-waking. *Biol Psychiatry*, **45**: 417-421.

- MITTAL, D., SACCHERI, F., VÉNÉREAU, E., PUSTERLA, T., BIANCHI, M. E. & RESCIGNO, M. (2010). TLR4-mediated skin carcinogenesis is dependent on immune and radioresistant cells. *EMBO J*, **29**: 2242-2252.
- MOHAN, N., SADEGHI, K., REITER, R. J. & MELTZ, M. L. (1995). The neurohormone melatonin inhibits cytokine, mitogen and ionizing radiation induced NF-kappa B. *Biochem Mol Biol Int*, **37**: 1063-1070.
- MØLLER M. & BAERES F.M. (2002). The anatomy and innervation of the mammalian pineal gland. *Cell Tissue Res*, **309**: 139-150.
- MONTELEONE, P., CATAPANO, F., DEL BUONO, G. & MAJ, M. (1994). Circadian rhythms of melatonin, cortisol and prolactin in patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand*, **89**: 411-415.
- MONTELEONE, P., MAJ, M., FUSCO, M., KEMALI, D. & REITER, R. J. (1992). Depressed nocturnal plasma melatonin levels in drug-free paranoid schizophrenics. *Schizophr Res*, **7**: 77-84.
- MONTELEONE, P., NATALE, M., LA ROCCA, A. & MAJ, M. (1997). Decreased nocturnal secretion of melatonin in drug-free schizophrenics: no change after subchronic treatment with antipsychotics. *Neuropsychobiology*, **36**: 159-163.
- MORAIS, C., GOBE, G., JOHNSON, D. W. & HEALY, H. (2011). The emerging role of nuclear factor kappa B in renal cell carcinoma. *Int J Biochem Cell Biol*, **43**: 1537-1549.
- MORERA-FUMERO, A. L. & ABREU-GONZALEZ, P. (2013). Role of melatonin in schizophrenia. *Int J Mol Sci*, **14**: 9037-9050.
- MORTANI-BARBOSA, E. J., FERREIRA, Z. S., MARKUS, R.P. (2000). Purinergic and noradrenergic cotransmission in the rat pineal gland. *Eur J Pharmacol*, **401**: 59-62.
- MUCKE, L. (2009). Neuroscience: Alzheimer's disease. *Nature*, **461**: 895-897.
- MUCKE, L. & SELKOE, D. J. (2012). Neurotoxicity of amyloid β -protein: synaptic and network dysfunction. *Cold Spring Harb Perspect Med*, **2**: a006338.
- MUXEL, S. M., PIRES-LAPA, M. A., MONTEIRO, A. W., CECON, E., TAMURA, E. K., FLOETER-WINTER, L. M. & MARKUS, R. P. (2012). NF- κ B drives the synthesis of melatonin in RAW 264.7 macrophages by inducing the transcription of the arylalkylamine-N-acetyltransferase (AA-NAT) gene. *PLoS One*, **7**: e52010.
- NELSON D. E., IHEKWABA A. E., ELLIOTT M., JOHNSON J. R., GIBNEY C. A., FOREMAN B. E., NELSON G., SEE V., HORTON C. A., SPILLER D. G., *et al.* (2004). Oscillations in nf-kappab signaling control the dynamics of gene expression. *Science*, **306**: 704-708.
- NORDBERG, A. (2001). Nicotinic receptor abnormalities of Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Biol Psychiatry*, **49**: 200-210.
- NORDEN, D. M. & GODBOUT, J. P. (2013). Review: microglia of the aged brain: primed to be activated and resistant to regulation. *Neuropathol Appl Neurobiol*, **39**: 19-34.
- NOSJEAN, O.; FERRO, M.; COGE, F.; BEAUVERGER, P.; HENLIN, J. M.; LEFOULON, F.;

- FAUCHERE, J. L.; DELAGRANGE, P.; CANET, E. & BOUTIN, J. A. (2000). Identification of the melatonin-binding site MT3 as the quinone reductase 2. *J Biol Chem*, **275**: 31311–31317.
- O'NEILL, C., WIEHAGER, B., FOWLER, C. J., RAVID, R., WINBLAD, B. & COWBURN, R.F. (1994). Regionally selective alterations in G protein subunit levels in the Alzheimer's disease brain. *Brain Res*, **636**: 193-201.
- O'NEILL L.A. & KALTSCHMIDT C. (2007). NF-kappa B: a crucial transcription factor for glial and neuronal cell function. *Trends Neurosci*, **20**: 252-258.
- OHASHI, Y., OKAMOTO, N., UCHIDA, K., IYO, M., MORI, N. & MORITA, Y. (1997). Differential pattern of the circadian rhythm of serum melatonin in young and elderly healthy subjects. *Biol Signals*, **6**: 301–306.
- OHASHI, Y., OKAMOTO, N., UCHIDA, K., IYO, M., MORI, N. & MORITA, Y. (1999). Daily rhythm of serum melatonin levels and effect of light exposure in patients with dementia of the Alzheimer's type. *Biol Psychiatry*, **45**: 1646-1652.
- OKSCHE, A. (1965). Survey of the development and comparative morphology of the pineal organ. *Prog Brain Res*, **10**: 3-29.
- OLCESE, J. M., CAO, C., MORI, T., MAMCARZ, M. B., MAXWELL, A., RUNFELDT, M. J., WANG, L., ZHANG, C., LIN, X., ZHANG, G. & ARENDASH, G. W. (2009). Protection against cognitive deficits and markers of neurodegeneration by long-term oral administration of melatonin in a transgenic model of Alzheimer disease. *J Pineal Res*, **47**: 82-96.
- OLIVIERI, G., HESS, C., SAVASKAN, E., LY, C., MEIER, F., BAYSANG, G., BROCKHAUS, M. & MÜLLER-SPAHN, F. (2001). Melatonin protects SHSY5Y neuroblastoma cells from cobalt-induced oxidative stress, neurotoxicity and increased beta-amyloid secretion. *J Pineal Res*, **31**: 320-325.
- PACCHIEROTTI, C., IAPICHINO, S., BOSSINI, L., PIERACCINI, F. & CASTROGIOVANNI, P. (2001). Melatonin in psychiatric disorders: a review on the melatonin involvement in psychiatry. *Front Neuroendocrinol*, **22**: 18-32.
- PALOP, J. J. & MUCKE, L. (2010). Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. *Nat Neurosci*, **13**: 812-818.
- PANDI-PERUMAL S. R., SRINIVASAN V., MAESTRONI G. J. M., CARDINALI D. P., POEGGELER B. & HARDELAND R. (2006). Melatonin: Nature's most versatile biological signal? *FEBS J*, **273**: 2813-2838.
- PANDI-PERUMAL, S. R., BAHAMMAM, A. S., BROWN, G. M., SPENCE, D. W., BHARTI, V. K., KAUR, C., HARDELAND, R. & CARDINALI, D. P. (2013). Melatonin antioxidative defense: therapeutical implications for aging and neurodegenerative processes. *Neurotox Res*, **23**: 267-300.
- PAPPOLLA, M. A., SIMOVICH, M. J., BRYANT-THOMAS, T., CHYAN, Y. J., POEGGELER,

- B., DUBOCOVICH, M., BICK, R., PERRY, G., CRUZ-SANCHEZ, F. & SMITH, M. A. (2002). The neuroprotective activities of melatonin against the Alzheimer beta-protein are not mediated by melatonin membrane receptors. *J Pineal Res*, **32**: 135-142.
- PAPPOLLA, M., BOZNER, P., SOTO, C., SHAO, H., ROBAKIS, N. K., ZAGORSKI, M., FRANGIONE, B. & GHISO, J. (1998). Inhibition of Alzheimer beta-fibrillogenesis by melatonin. *J Biol Chem*, **273**: 7185-7188.
- PEDERSEN, E. B., FOX, L. M., CASTRO, A. J. & MCNULTY, J.A. (1993). Immunocytochemical and electron-microscopic characterization of macrophage/microglia cells and expression of class II major histocompatibility complex in the pineal gland of the rat. *Cell Tissue Res*, **272**: 257-265.
- PETTIT, D. L., SHAO, Z. & YAKEL, J. L. (2001). beta-Amyloid(1-42) peptide directly modulates nicotinic receptors in the rat hippocampal slice. *J Neurosci*, **21**: RC120.
- PINATO, L., DA SILVEIRA CRUZ-MACHADO, S., FRANCO, D. G., CAMPOS, L. M., CECON, E., FERNANDES, P. A., BITTENCOURT, J. C. & MARKUS, R. P. (2014). Selective protection of the cerebellum against intracerebroventricular LPS is mediated by local melatonin synthesis. *Brain Struct Funct*, *in press*.
- PIRES-LAPA, M. A., TAMURA, E. K., SALUSTIANO, E. M. & MARKUS, R. P. (2013). Melatonin synthesis in human colostrum mononuclear cells enhances dectin-1-mediated phagocytosis by mononuclear cells. *J Pineal Res*, **55**: 240-246.
- POEGGELER, B., MIRAVALLE, L., ZAGORSKI, M. G., WISNIEWSKI, T., CHYAN, Y. J., ZHANG, Y., SHAO, H., BRYANT-THOMAS, T., VIDAL, R., FRANGIONE, B., GHISO, J. & PAPPOLLA, M. A. (2001). Melatonin reverses the profibrillogenic activity of apolipoprotein E4 on the Alzheimer amyloid A-beta peptide. *Biochemistry*, **40**: 14995-5001.
- POIREL, V. J., MASSON-PÉVET, M., PEVÉT, P. & GAUER, F. (2002). MT1 melatonin receptor mRNA expression exhibits a circadian variation in the rat suprachiasmatic nuclei. *Brain Res*, **946**: 64-71.
- POMERANTZ, J. L. & BALTIMORE, D. (1999). NF-kappaB activation by a signaling complex containing TRAF2, TANK and TBK1, a novel IKK-related kinase. *EMBO J*, **18**: 6694-6704.
- PONTES, G. N., CARDOSO, E. C., CARNEIRO-SAMPAIO, M. M. & MARKUS, R. P. (2006). Injury switches melatonin production source from endocrine (pineal) to paracrine (phagocytes) - melatonin in human colostrum and colostrum phagocytes. *J Pineal Res*, **41**: 136-141.
- PONTES, G. N., CARDOSO, E. C., CARNEIRO-SAMPAIO, M. M. & MARKUS, R. P. (2007). Pineal melatonin and the innate immune response: the TNF-alpha increase after cesarean section suppresses nocturnal melatonin production. *J Pineal Res*, **43**: 365-371.
- PRINSTER, S. C., HAGUE, C. & HALL, R. A. (2005). Heterodimerization of G protein-coupled receptors: specificity and functional significance. *Pharmacol Rev*, **57**: 289-298.
- PUZZO, D., PRIVITERA, L., LEZNIK, E., FÀ, M., STANISZEWSKI, A., PALMERI, A. &

- ARANCIO, O. (2008). Picomolar amyloid-beta positively modulates synaptic plasticity and memory in hippocampus. *J Neurosci*, **28**: 14537-14545.
- QIN, Z. H., WANG, Y., NAKAI, M. & CHASE, T. N. (1998). Nuclear factor-kappa B contributes to excitotoxin-induced apoptosis in rat striatum. *Mol Pharmacol*, **53**: 33-42.
- QUAY W.B. (1963). Circadian rhythm in rat pineal serotonin and its modifications by estrous cycle and photoperiod. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **14**: 473-479.
- QUAY W.B. (1964). Circadian and estrous rhythms in pineal melatonin and 5-hydroxy indole-3-acetic acid. *Proc Soc Exp Biol Med*, **115**: 710-713.
- QUINN, J., KULHANEK, D., NOWLIN, J., JONES, R., PRATICÒ, D., ROKACH, J. & STACKMAN, R. (2005). Chronic melatonin therapy fails to alter amyloid burden or oxidative damage in old Tg2576 mice: implications for clinical trials. *Brain Res*, **1037**: 209-213.
- RADOGNA, F., NUCCITELLI, S., MENGONI, F. & GHIBELLI L (2009). Neuroprotection by melatonin on astrocytoma cell death. *Ann N Y Acad Sci*, **1171**: 509-513.
- RADOGNA, F., PATERNOSTER, L., ALBERTINI, M.C., CERILLA, C., ACCORSI, A., BUCCHINI, A., SPADONI, G., DIAMANTINI, G., TARZIA, G., DE NICOLA, M., D'ALESSIO, M., GHIBELLI, L. (2007). Melatonin antagonizes apoptosis via receptor interaction in U937 monocytic cells. *J Pineal Res*, **43**: 154-162.
- RAIVICH, G. & BEHRENS, A. (2006). Role of the AP-1 transcription factor c-Jun in developing, adult and injured brain. *Prog Neurobiol*, **78**: 347-363.
- RAMANAN, S., KOOSHKI, M., ZHAO, W., HSU, F. C. & ROBBINS, M. E. (2008). PPARalpha ligands inhibit radiation-induced microglial inflammatory responses by negatively regulating NF-kappaB and AP-1 pathways. *Free Radic Biol Med*, **45**: 1695-1704.
- REILLY, T., WATERHOUSE, J., ATKINSON, G. (1997). Aging, rhythms of physical performance, and adjustment to changes in the sleep-activity cycle. *Occup Environ Med*, **54**: 812-816.
- REITER R.J. (1980). The pineal and its hormones in the control of reproduction in mammals. *Endocr. Rev.*, **1**: 109-131.
- REITER, R. J., CALVO, J. R., KARBOWNIK, M., QI, W. & TAN, D. X. (2000). Melatonin and its relation to the immune system and inflammation. *Ann N Y Acad Sci*, **917**: 376-386.
- REPPERT, S. M., GODSON, C., MAHLE, C. D., WEAVER, D. R., SLAUGENHAUPT, S. A. & GUSELLA, J. F. (1995). Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, **92**: 8734-8738.
- REPPERT, S. M., WEAVER D. R., EBISAWA T., MAHLE C. D., KOLAKOWSKI L. F. JR. (1996). Cloning of a melatonin-related receptor from human pituitary. *FEBS Lett*, **386**: 219-224.
- REPPERT, S. M., WEAVER, D. R. & EBISAWA, T. (1994). Cloning and characterization of a

- mammalian melatonin receptor that mediates reproductive and circadian responses. *Neuron*, **13**: 1177-1185.
- ROBERTSON, M. J. (2002). Role of chemokines in the biology of natural killer cells. *J Leukoc Biol*, **71**: 173-183.
- ROSALES-CORRAL, S. A., ACUÑA-CASTROVIEJO, D., COTO-MONTES, A., BOGA, J. A., MANCHESTER, L. C., FUENTES-BROTO, L., KORKMAZ, A., MA, S., TAN, D. X. & REITER, R. J. (2012). Alzheimer's disease: pathological mechanisms and the beneficial role of melatonin. *J Pineal Res*, **52**: 167-202.
- ROSALES-CORRAL, S., TAN, D. X., REITER, R. J., VALDIVIA-VELÁZQUEZ, M., MARTÍNEZ-BARBOZA, G., ACOSTA-MARTÍNEZ, J. P. & ORTIZ, G. G. (2003). Orally administered melatonin reduces oxidative stress and proinflammatory cytokines induced by amyloid-beta peptide in rat brain: a comparative, in vivo study versus vitamin C and E. *J Pineal Res*, **35**: 80-84.
- ROSEN, R., HU, D. N., PEREZ, V., TAL, K., YU, G. P., CHEN, M., TONE, P., MCCORMICK, S. A. & WALSH, J. (2009). Urinary 6-sulfatoxymelatonin level in age-related macular degeneration patients. *Mol Vis*, **15**: 1673-1679.
- ROSS, C. A. & POIRIER, M. A. (2004). Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med*, **10 Suppl**: S10-S17.
- SALAMONE, A., MURA, E., ZAPPETTINI, S., GRILLI, M., OLIVERO, G., PREDÀ, S., GOVONI, S. & MARCHI, M. (2014). Inhibitory effects of beta-amyloid on the nicotinic receptors which stimulate glutamate release in rat hippocampus: the glial contribution. *Eur J Pharmacol*, **723**: 314-321.
- SALMINEN, A., OJALA, J., KAUPPINEN, A., KAARNIRANTA, K. & SUURONEN, T. (2009). Inflammation in Alzheimer's disease: amyloid-beta oligomers trigger innate immunity defence via pattern recognition receptors. *Prog Neurobiol*, **87**: 181-194.
- SANDYK, R. (1997). The accelerated aging hypothesis of Parkinson's disease is not supported by the pattern of circadian melatonin secretion. *Int J Neurosci*, **90**: 271-275.
- SATO, T., KANEKO, M., HAMA, A., KUSAKARI, T. & FUJIEDA, H. (1996). Expression of class II MHC molecules in the rat pineal gland during development and effects of treatment with carbon tetrachloride. *Cell Tissue Res*, **284**: 65-76.
- SAURA, C. A., CHOI, S. Y., BEGLOPOULOS, V., MALKANI, S., ZHANG, D., SHANKARANARAYANA RAO, B. S., CHATTARJI, S., KELLEHER, R. J., KANDEL, E. R., DUFF, K., KIRKWOOD, A. & SHEN, J. (2004). Loss of presenilin function causes impairments of memory and synaptic plasticity followed by age-dependent neurodegeneration. *Neuron*, **42**: 23-36.
- SAVASKAN, E., AYOUB, M. A., RAVID, R., ANGELONI, D., FRASCHINI, F., MEIER, F., ECKERT, A., MÜLLER-SPAHN, F. & JOCKERS, R. (2005). Reduced hippocampal MT2 melatonin receptor expression in Alzheimer's disease. *J Pineal Res*, **38**: 10-16.

- SCHMID, H. A. (1993). Decreased melatonin biosynthesis, calcium flux, pineal gland calcification and aging: a hypothetical framework. *Gerontology*, **39**: 189-199.
- SCHOMERUS, C., KORF, H. W., LAEDTKE, E., WELLER, J. L. & KLEIN, D. C. (2000). Selective adrenergic/cyclic AMP- dependent switch-off of proteasomal proteolysis alone switches on neural signal transduction: an example from the pineal gland. *J Neurochem*, **75**: 2123-2132.
- SCHWAB, C. & MCGEER, P. L. (2008). Inflammatory aspects of Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *J Alzheimers Dis*, **13**: 359-369.
- SCHWAB, C., KLEGERIS, A. & MCGEER, P. L. (2010). Inflammation in transgenic mouse models of neurodegenerative disorders. *Biochim Biophys Acta*, **1802**: 889-902.
- SEABROOK, G. R., SMITH, D. W., BOWERY, B. J., EASTER, A., REYNOLDS, T., FITZJOHN, S. M., MORTON, R. A., ZHENG, H., DAWSON, G. R., SIRINATHSINGHJI, D. J., DAVIES, C. H., COLLINGRIDGE, G. L. & HILL, R. G. (1999). Mechanisms contributing to the deficits in hippocampal synaptic plasticity in mice lacking amyloid precursor protein. *Neuropharmacology*, **38**: 349-359.
- SELKOE, D. J. (2002). Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science*, **298**: 789-791.
- SEN, R. & BALTIMORE, D. (1986). Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein Nf-kappa B by a posttranslational mechanism. *Cell*, **47**: 921-928.
- SERFATY, M., KENNEL-WEBB, S., WARNER, J., BLIZARD, R. & RAVEN, P. (2002). Double blind randomised placebo controlled trial of low dose melatonin for sleep disorders in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, **17**: 1120-1127.
- SHEN, Y., ZHANG, G., LIU, L. & XU, S. (2007). Suppressive effects of melatonin on amyloid-beta-induced glial activation in rat hippocampus. *Arch Med Res*, **38**: 284-290.
- SHEN, Y.X., XU, S.Y., WEI, W., SUN, X.X., LIU, L.H., YANG, J. & DONG, C. (2002). The protective effects of melatonin from oxidative damage induced by amyloid beta-peptide 25-35 in middle-aged rats. *J Pineal Res*, **32**: 85-89.
- SHENOY, S. K., DRAKE, M. T., NELSON, C. D., HOUTZ, D. A., XIAO, K., MADABUSHI, S., REITER, E., PREMONT, R. T., LICHTARGE, O. & LEFKOWITZ, R. J. (2006). Beta-arrestin-dependent, G protein-independent ERK1/2 activation by the beta2 adrenergic receptor. *J Biol Chem*, **281**: 1261-1273.
- SHI, Q. & GIBSON, G. E. (2007). Oxidative stress and transcriptional regulation in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, **21**: 276-291.
- SHIDA, C. S., CASTRUCCI, A. M. & LAMY-FREUND, M. T. (1994). High melatonin solubility in aqueous medium. *J Pineal Res*, **16**: 198-201.
- SILVA, S. O., CARVALHO, S. R., XIMENES, V. F., OKADA, S. S., CAMPA, A. (2006). Melatonin and its kynurenin-like oxidation products affect the microbicidal activity of neutrophils. *Microbes Infect*, **8**: 420-425.

- SIMONNEAUX, V. & RIBELAYGA, C. (2003). Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters. *Pharmacol Rev*, **55**: 325-395.
- SINGER, C., TRACTENBERG, R. E., KAYE, J., SCHAFER, K., GAMST, A., GRUNDMAN, M., THOMAS, R., THAL, L. J. & STUDY, A. S. D. C. (2003). A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep*, **26**: 893-901.
- SKENE, D. J. & SWAAB, D. F. (2003). Melatonin rhythmicity: effect of age and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*, **38**: 199-206.
- SKENE, D. J., VIVIEN-ROELS, B., SPARKS, D. L., HUNSAKER, J. C., PÉVET, P., RAVID, D. & SWAAB, D. F. (1990). Daily variation in the concentration of melatonin and 5-methoxytryptophol in the human pineal gland: effect of age and Alzheimer's disease. *Brain Res*, **528**: 170-174.
- SKRIBANEK, Z., BALÁSPIRI, L. & MÁK, M. (2001). Interaction between synthetic amyloid-beta-peptide (1-40) and its aggregation inhibitors studied by electrospray ionization mass spectrometry. *J Mass Spectrom*, **36**: 1226-1229.
- SKWARŁO-SONTA, K. (1996). Functional connections between the pineal gland and immune system. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, **56**: 341-357.
- SKWARŁO-SONTA, K., MAJEWSKI, P., MARKOWSKA, M., OBLAP, R. & OLSZANSKA, B. (2003). Bidirectional communication between the pineal gland and the immune system. *Can J Physiol Pharmacol*, **81**: 342-349.
- SLOMINSKI, A., FISCHER, T. W., ZMIJEWSKI, M. A., WORTSMAN, J., SEMAK, I., ZBYTEK, B., SLOMINSKI, R. M. & TOBIN, D. J. (2005). On the Role of Melatonin in Skin Physiology and Pathology. *Endocrine*, **27**: 137-148.
- SMITH, C. J., PERRY, E. K., PERRY, R. H., FAIRBAIRN, A. F. & BIRDSALL, N. J. (1987). Guanine nucleotide modulation of muscarinic cholinergic receptor binding in postmortem human brain--a preliminary study in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, **82**: 227-232.
- SNYDER, E. M., NONG, Y., ALMEIDA, C. G., PAUL, S., MORAN, T., CHOI, E. Y., NAIRN, A. C., SALTER, M. W., LOMBROSO, P. J., GOURAS, G. K. & GREENGARD, P. (2005). Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid-beta. *Nat Neurosci*, **8**: 1051-1058.
- SOLA, C., CASAL, C., TUSELL, J. M. & SERRATOSA, J. (2002). Astrocytes enhance lipopolysaccharide-induced nitric oxide production by microglial cells. *Eur J Neurosci*, **16**: 1275-1283.
- SONG, W. & LAHIRI, D. K. (1997). Melatonin alters the metabolism of the beta-amyloid precursor protein in the neuroendocrine cell line PC12. *J Mol Neurosci*, **9**: 75-92.
- SRINIVASAN, V., MAESTRONI, G. J., CARDINALI, D. P., ESQUIFINO, A. I., PERUMAL, S. R. & MILLER, S. C. (2005). Melatonin, immune function and aging. *Immun Ageing*, **2**: 17.
- SRINIVASAN, V., PANDI-PERUMAL, S. R., CARDINALI, D. P., POEGGELER, B. & HARDELAND, R. (2006a). Melatonin in Alzheimer's disease and other neurodegenerative

- disorders. *Behav Brain Funct*, **2**: 15.
- SRINIVASAN, V., SMITS, M., SPENCE, W., LOWE, A.D., KAYUMOV, L., PANDIPERUMAL, S.R., PARRY, B., CARDINALI, D.P. (2006b). Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiatry*, **7**: 138-151.
- STANCIU, M., WANG, Y., KENTOR, R., BURKE, N., WATKINS, S., KRESS, G., REYNOLDS, I., KLANN, E., ANGIOLIERI, M. R., JOHNSON, J. W. & DEFRANCO, D. B. (2000). Persistent activation of ERK contributes to glutamate-induced oxidative toxicity in a neuronal cell line and primary cortical neuron cultures. *J Biol Chem*, **275**: 12200-12206.
- STEWART, W. F., KAWAS, C., CORRADA, M. & METTER, E. J. (1997). Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology*, **48**: 626-632.
- SUN, X. F. & ZHANG, H. (2007). NFKB and NFKBI polymorphisms in relation to susceptibility of tumour and other diseases. *Histol Histopathol*, **22**: 1387-1398.
- SYED, N. A., ANDERSEN, P. L., WARRINGTON, R. C. & XIAO, W. (2006). Uev1A, a ubiquitin conjugating enzyme variant, inhibits stress-induced apoptosis through NF-kappaB activation. *Apoptosis*, **11**: 2147-2157.
- TADAGAKI, K., JOCKERS, R. & KAMAL, M. (2012). History and biological significance of GPCR heteromerization in the neuroendocrine system. *Neuroendocrinology*, **95**: 223-231.
- TAKANO, M., YAMASHITA, T., NAGANO, K., OTANI, M., MAEKURA, K., KAMADA, H., TSUNODA, S., TSUTSUMI, Y., TOMIYAMA, T., MORI, H., MATSUURA, K. & MATSUYAMA, S. (2013). Proteomic analysis of the hippocampus in Alzheimer's disease model mice by using two-dimensional fluorescence difference in gel electrophoresis. *Neurosci Lett*, **534**: 85-89.
- TAMURA, E. K., CECON, E., MONTEIRO, A. W., SILVA, C. L. & MARKUS, R. P. (2009). Melatonin inhibits LPS-induced NO production in rat endothelial cells. *J Pineal Res*, **46**: 268-274.
- TAMURA, E. K., FERNANDES, P. A., MARÇOLA, M., DA SILVEIRA CRUZ-MACHADO, S., MARKUS, R. P. (2010). Long-lasting priming of endothelial cells by plasma melatonin levels. *PLoS One*, **5**: e13958.
- TAN, D. X., MANCHESTER, L. C., LIU, X., ROSALES-CORRAL, S. A., ACUNACASTROVIEJO, D. & REITER, R. J. (2013). Mitochondria and chloroplasts as the original sites of melatonin synthesis: a hypothesis related to melatonin's primary function and evolution in eukaryotes. *J Pineal Res*, **54**: 127-138.
- TANIGUCHI, T., OGASAWARA, K., TAKAOKA, A. & TANAKA, N. (2001). IRF family of transcription factors as regulators of host defense. *Annu Rev Immunol*, **19**: 623-655.
- TECLEMARIAM-MESBAH, R., TER HORST, G. J., POSTEMA, F., WORTEL, J. & BUIJS, R. M. (1999). Anatomical demonstration of the suprachiasmatic nucleus-pineal pathway. *J Comp Neurol*, **406**: 171-182.
- TERAI, K., MATSUO, A. & MCGEER, P. L. (1996). Enhancement of immunoreactivity for NF-

- kappa B in the hippocampal formation and cerebral cortex of Alzheimer's disease. *Brain Res*, **735**: 159-168.
- TERGAONKAR, V. (2006). NFkappaB pathway: a good signaling paradigm and therapeutic target. *Int J Biochem Cell Biol*, **38**: 1647-1653.
- THATHIAH, A. & DE STROOPER, B. (2009). G protein-coupled receptors, cholinergic dysfunction, and Abeta toxicity in Alzheimer's disease. *Sci Signal*, **2**: re8.
- THATHIAH, A., HORRÉ, K., SNELLINX, A., VANDEWYER, E., HUANG, Y., CIESIELSKA, M., DE KLOE, G., MUNCK, S. & DE STROOPER, B. (2013). β -arrestin 2 regulates A β generation and γ -secretase activity in Alzheimer's disease. *Nat Med*, **19**: 43-49.
- TOHGI, H., ABE, T., TAKAHASHI, S., KIMURA, M., TAKAHASHI, J. & KIKUCHI, T. (1992). Concentrations of serotonin and its related substances in the cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer type dementia. *Neurosci Lett*, **141**: 9-12.
- TRAENCKNER, E. B., PAHL, H. L., HENKEL, T., SCHMIDT, K. N., WILK, S. & BAEUERLE, P. A. (1995). Phosphorylation of human I κ B-a on serines 32 and 36 controls I κ B-a proteolysis and NF-kB activation in response to diverse stimuli. *EMBO J*, **14**: 2876-2883.
- TSAI, S. Y., SCHLUNS, K. S., LE, P. T. & MCNULTY, J. A. (2001). TGF-beta1 and IL-6 expression in rat pineal gland is regulated by norepinephrine and interleukin-1beta. *Histol Histopathol*, **16**: 1135-1141.
- UCHIDA, K., OKAMOTO, N., OHARA, K. & MORITA, Y. (1996). Daily rhythm of serum melatonin in patients with dementia of the degenerate type. *Brain Res*, **717**: 154-159.
- VAKKURI, O., LÄMSÄ, E., RAHKAMAA, E., RUOTSALAINEN, H. & LEPPÄLUOTO, J. (1984). Iodinated melatonin: preparation and characterization of the molecular structure by mass and ¹H NMR spectroscopy. *Anal Biochem*, **142**: 284-289.
- van WAMELEN, D. J., AZIZ, N. A., ANINK, J. J., VAN STEENHOVEN, R., ANGELONI, D., FRASCHINI, F., JOCKERS, R., ROOS, R. A. & SWAAB, D. F. (2013). Suprachiasmatic nucleus neuropeptide expression in patients with Huntington's Disease. *Sleep*, **36**: 117-125.
- VANĚCEK, J., PAVLÍK, A. & ILLNEROVÁ, H. (1987). Hypothalamic melatonin receptor sites revealed by autoradiography. *Brain Res*, **435**: 359-362.
- VAUGHAN, M. K. & REITER, R. J. (1971). Transient hypertrophy of the ventral prostate and coagulating glands and accelerated thymic involution following pinealectomy in the mouse. *Tex Rep Biol Med*, **29**: 579-586.
- VERKHRATSKY, A., OLABARRIA, M., NORISTANI, H. N., YEH, C. Y. & RODRIGUEZ, J. J. (2010). Astrocytes in Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*, **7**: 399-412.
- VIGANÒ, D., LISSONI, P., ROVELLI, F., ROSELLI, M. G., MALUGANI, F., GAVAZZENI, C., CONTI, A. & MAESTRONI, G. (2001). A study of light/dark rhythm of melatonin in relation to cortisol and prolactin secretion in schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett*, **22**: 137-141.
- VIJAYALAXMI, THOMAS, C. R., REITER, R. J. & HERMAN, T. S. (2002). Melatonin: from

- basic research to cancer treatment clinics. *J Clin Oncol*, **20**: 2575-2601.
- WALDHAUSER, F., WEISZENBACHER, G., TATZER, E., GISINGER, B., WALDHAUSER, M., SCHEMPER, M. & FRISCH, H. (1988). Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *J Clin Endocrinol Metab*, **66**: 648-652.
- WALLS, K. C., COSKUN, P., GALLEGOS-PEREZ, J. L., ZADOURIAN, N., FREUDE, K., RASOOL, S., BLURTON-JONES, M., GREEN, K. N. & LAFERLA, F. M. (2012). Swedish Alzheimer mutation induces mitochondrial dysfunction mediated by HSP60 mislocalization of amyloid precursor protein (APP) and beta-amyloid. *J Biol Chem*, **287**: 30317-30327.
- WALTER, S., LETIEMBRE, M., LIU, Y., HEINE, H., PENKE, B., HAO, W., BODE, B., MANIETTA, N., WALTER, J., SCHULZ-SCHUFFER, W. & FASSBENDER, K. (2007). Role of the toll-like receptor 4 in neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Cell Physiol Biochem*, **20**: 947-956.
- WANG, X. (2009). The anti-apoptotic activity of melatonin in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci Ther*, **15**: 345-357.
- WANG, D., YUEN, E. Y., ZHOU, Y., YAN, Z. & XIANG, Y. K. (2011). Amyloid beta peptide-(1-42) induces internalization and degradation of beta2 adrenergic receptors in prefrontal cortical neurons. *J Biol Chem*, **286**: 31852-31863.
- WANG, J. Z. & WANG, Z. F. (2006). Role of melatonin in Alzheimer-like neurodegeneration. *Acta Pharmacol Sin*, **27**: 41-49.
- WANG, X. C., ZHANG, Y. C., CHATTERJIE, N., GRUNDKE-IQBAL, I., IQBAL, K. & WANG, J. Z. (2008). Effect of melatonin and melatonylvalpromide on beta-amyloid and neurofilaments in N2a cells. *Neurochem Res*, **33**: 1138-1144.
- WANG, Y. T., CHEN, S. L. & XU, S. Y. (2004). Effect of melatonin on the expression of nuclear factor-kappa B and airway inflammation in asthmatic rats. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, **42**: 94-97.
- WEAVER, D. R., RIVKEES, S. A. & REPERT, S. M. (1989). Localization and characterization of melatonin receptors in rodent brain by in vitro autoradiography. *J Neurosci*, **9**: 2581-2590.
- WHITE, B. H., SEKURA, R. D. & ROLLAG, M. D. (1987). Pertussis toxin blocks melatonin-induced pigment aggregation in *Xenopus* dermal melanophores. *J Comp Physiol B*, **157**: 153-159.
- WILKINSON, D. G., FRANCIS, P. T., SCHWAM, E. & PAYNE-PARRISH, J. (2004). Cholinesterase inhibitors used in the treatment of Alzheimer's disease: the relationship between pharmacological effects and clinical efficacy. *Drugs Aging*, **21**: 453-478.
- WINK, D. A., HINES, H. B., CHENG, R. Y., SWITZER, C. H., FLORES-SANTANA, W., VITEK, M. P., RIDNOUR, L. A., COLTON, C. A. (2011). Nitric oxide and redox mechanisms in the immune response. *J Leukoc Biol*, **89**: 873-891.

- WU, Y. H. & SWAAB, D. F. (2005). The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease. *J Pineal Res*, **38**, 145-152.
- WU, Y. H. & SWAAB, D. F. (2007). Disturbance and strategies for reactivation of the circadian rhythm system in aging and Alzheimer's disease. *Sleep Med*, **8**: 623-636.
- WU, Y. H., FEENSTRA, M. G., ZHOU, J. N., LIU, R. Y., TORANÓ, J. S., VAN KAN, H. J., FISCHER, D. F., RAVID, R. & SWAAB, D. F. (2003). Molecular changes underlying reduced pineal melatonin levels in Alzheimer disease: alterations in preclinical and clinical stages. *J Clin Endocrinol Metab*, **88**: 5898-5906.
- WU, Y. H., FISCHER, D. F., KALSBECK, A., GARIDOU-BOOF, M. L., VAN DER VLIET, J., VAN HEIJNINGEN, C., LIU, R. Y., ZHOU, J. N. & SWAAB, D. F. (2006). Pineal clock gene oscillation is disturbed in Alzheimer's disease, due to functional disconnection from the "master clock". *FASEB J*, **20**: 1874-1876.
- WU, Y. H., ZHOU, J. N., VAN HEERIKHUIZE, J., JOCKERS, R. & SWAAB, D. F. (2007). Decreased MT1 melatonin receptor expression in the suprachiasmatic nucleus in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, **28**: 1239-1247.
- WURTMAN, R.J. & AXELROD, J. (1965). The pineal gland. *Sci Amer.*, **213**: 50-60.
- YAFFE, K., LINDQUIST, K., PENNINX, B. W., SIMONSICK, E. M., PAHOR, M., KRITCHEVSKY, S., LAUNER, L., KULLER, L., RUBIN, S. & HARRIS, T. (2003). Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology*, **61**: 76-80.
- ZEITZER, J. M., DANIELS, J. E., DUFFY, J. F., KLERMAN, E. B., SHANAHAN, T. L., DIJK, D. J. & CZEISLER, C. A. (1999). Do plasma melatonin concentrations decline with age? *Am J Med*, **107**: 432-436.
- ZHANG, Y. C., WANG, Z. F., WANG, Q., WANG, Y. P. & WANG, J. Z. (2004). Melatonin attenuates beta-amyloid-induced inhibition of neurofilament expression. *Acta Pharmacol Sin*, **25**: 447-451.
- ZHU, L. Q., WANG, S. H., LING, Z. Q., WANG, D. L. & WANG, J. Z. (2004). Effect of inhibiting melatonin biosynthesis on spatial memory retention and tau phosphorylation in rat. *J Pineal Res*, **37**: 71-77.
- ZHU, X., CASTELLANI, R. J., TAKEDA, A., NUNOMURA, A., ATWOOD, C. S., PERRY, G. & SMITH, M. A. (2001). Differential activation of neuronal ERK, JNK/SAPK and p38 in Alzheimer disease: the 'two hit' hypothesis. *Mech Ageing Dev*, **123**: 39-46.
- ZLOTOS, D. P., JOCKERS, R., CECON, E., RIVARA, S. & WITT-ENDERBY, P. A. (2014). MT1 and MT2 Melatonin Receptors: Ligands, Models, Oligomers, and Therapeutic Potential. *J Med Chem*, **57**: 3161-3185.

SÚMULA CURRICULAR

Informações Pessoais

Nome completo: Erika Cecon

Data e local de nascimento: 14/06/1984, Jundiaí - São Paulo, Brasil

Endereço eletrônico: erika.cecon@usp.br / e_cecon@yahoo.com.br

Formação Acadêmica

- 2010 - 2014** Doutorado em Fisiologia Geral
Instituição: Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil.
Título: Sistema melatonérgico como alvo do peptídeo β -amiloide
Orientadora: Regina Pekelmann Markus
Bolsa: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, processo n° 2009/17923-9).
- 2008 - 2010** Mestrado em Fisiologia Geral
Instituição: Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil
Título: Caracterização do fator de transcrição NF κ B em glândulas pineais de ratos
Orientadora: Regina Pekelmann Markus
Bolsa: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, processo n° 2007/06420-0).
- 2007 - 2010** Licenciatura em Ciências Biológicas
Instituição: Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil.
- 2004 - 2007** Bacharelado em Ciências Biológicas
Instituição: Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, Brasil.
Título: Eixo imune-pineal: citocina pró-inflamatória (TNF α) inibe a produção noturna de melatonina
Orientadora: Regina Pekelmann Markus
Bolsa: Pró-Reitoria de Pesquisa USP (processo n° PRP/USP/2004/010).
-

Artigos completos publicados

1. Zlotos D.P.; Jockers R.; **Cecon E.**; Rivara S.; Witt-Enderby P.A. MT₁ and MT₂ Melatonin Receptors: Ligands, Models, Oligomers, and Therapeutic Potential. J Med Chem. 57: 3161-3185, 2014.
2. Pinato L.; Da Silveira Cruz-Machado S.; Franco D.G.; Campos L.M.G.; **Cecon E.**; Fernandes P.A.C.M.; Bittencourt J.C.; Markus R.P. Selective protection of the cerebellum against intracerebroventricular LPS is mediated by local melatonin synthesis. Brain Structure

and Function, 2014, *in press*.

3. Markus R.P.; **Cecon E.**; Pires-Lapa M.A. Immune-Pineal Axis: Nuclear Factor κ B (NF- κ B) Mediates the Shift in the Melatonin Source from Pinealocytes to Immune Competent Cells. *Int J Mol Sci.* 14(6): 10979-10997, 2013.

4. Markus R.P. & **Cecon E.** O tempo biológico e a defesa do organismo: uma conversa bidirecional entre a glândula pineal e o sistema imunológico. *Revista Ciência e Cultura*, 65: 52-55, 2013.

5. Muxel S.M.; Pires-Lapa M.A.; Monteiro A.W.; **Cecon E.**; Tamura E.K.; Floeter-Winter L.M.; Markus R.P. NF- κ B drives the synthesis of melatonin in RAW 264.7 macrophages by inducing the transcription of the arylalkylamine-N-acetyltransferase (AA-NAT) gene. *PLoS One.* 7(12): e52010, 2012.

6. Carvalho-Sousa C.E.; da Silveira Cruz-Machado S.; Tamura E.K.; Fernandes P.A.C.M.; Pinato L.; Muxel S.M.; **Cecon E.**; Markus R.P. Molecular basis for defining the pineal gland and pinealocytes as targets for tumor necrosis factor. *Frontiers in Endocrinology* 2(10): 1-11, 2011.

7. **Cecon E.**; Markus R.P. Relevance of the Chronobiological and Non-chronobiological Actions of Melatonin for Enhancing Therapeutic Efficacy in Neurodegenerative Disorders. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery* 5: 91 - 99, 2011.

8. **Cecon E.**; Fernandes P.A.; Pinato L.; Ferreira Z.S.; Markus R.P. Daily Variation of Constitutively Activated Nuclear Factor Kappa B (NF κ B) in Rat Pineal Gland. *Chronobiology International* 27: 52 - 67, 2010.

9. **Cecon E.**; Flores, D.E.F.L. Regulação da Expressão Gênica nas Engrenagens do Relógio Circadiano de Mamíferos. *Revista da Biologia* 4: 28 - 33, 2010.

10. Da Silveira Cruz-Machado S.; Carvalho-Sousa C.E.; Tamura E.K.; Pinato L.; **Cecon E.**; Fernandes P.A.C.M.; De Avellar M.C.W.; Ferreira Z.S.; Markus R.P. TLR4 and CD14 receptors expressed in rat pineal gland trigger NF κ B pathway. *Journal of Pineal Research* 49(2): 183 - 192, 2010.

11. Tamura E.K.; **Cecon E.**; Monteiro A.W.A.; Silva C.L.M.; Markus R.P. Melatonin inhibits LPS-induced NO production in rat endothelial cells. *Journal of Pineal Research* 46: 268 - 274, 2009.

12. Silva C.L.M.; Tamura E.K.; Macedo S.M.D.; **Cecon E.**; Alves-Junior L.B.; Farsky S.H.P.; Ferreira Z.S.; Markus R.P. Melatonin inhibits microvascular endothelial cell nitric oxide production in vivo and in vitro. *British Journal of Pharmacology* 151: 195 - 205, 2007.

13. Markus R.P.; Ferreira Z.S.; Fernandes P.A.C.M.; **Cecon E.** The immune-pineal axis: a shuttle between endocrine and paracrine melatonin sources. *Neuroimmunomodulation (Basel)* 14: 126 - 133, 2007.

14. Fernandes P.A.C.M.; **Cecon E.**; Markus R.P.; Ferreira Z.S. Effect of TNF-alpha on the melatonin synthetic pathway in the rat pineal gland: basis for a 'feedback' of the immune

response on circadian timing. *Journal of Pineal Research* 41: 344 - 350, 2006.

Comunicação oral em eventos científicos

1. CECON, E.; Fernandes, P.A.C.M. ; Jockers R. ; Markus R.P. Amyloid beta peptide induces neuroinflammatory response in the pineal gland and impairs melatonin synthesis. In: 45 Congresso Brasileiro de Farmacologia e Terapêutica Experimental, 2013, Ribeirão Preto, SP, Brasil. **Finalista do prêmio José Ribeiro do Valle.**
 2. CECON E.; Fernandes P.A.C.M; Markus RP. The pineal gland in the neuroinflammatory context induced by amyloid beta peptide: changes in gene expression and in melatonin synthesis. In: FASEB Summer Research Conference on Melatonin Biology: Actions & Therapeutics, 2013, Niagara Falls, NY, United States of America.
 3. CECON E.; Fernandes P.A.C.M; Tamura EK; Markus RP. Amyloid-beta peptide as a regulator of pineal gland melatonin production. In: 42nd Annual Meeting of the Society for Neurosciences. New Orleans, LA, United States of America, 2012.
 4. CECON, E.; Tamura, E.K.; Buck, H.S.; Markus R.P. Modulation of melatonin synthesis by amyloid-beta peptide in rat pineal glands. In: FASEB Summer Research Conference on Melatonin Receptors: Actions & Therapeutics, 2011, Snowmass Village, CO, United States of America.
 5. CECON E., Fernandes P.A.C.M., Ferreira Z.S., Markus R.P. Regulação do Fator de Transcrição NFkB em Glândulas Pineais de Rato. In: IX Simpósio Brasileiro de Cronobiologia, 2006, Águas de Lindóia, SP, Brasil.
-

Outras atividades e cursos

1. Estágio no laboratório "Functional Pharmacology and Pathophysiology of Membrane Receptors" do Prof. Dr. Ralf Jockers, no Institute Cochin, Université Paris Descartes, Paris, França (02/2013 a 05/2013).
 2. Workshop em "Transcriptomics: Assessing Genomic Networks in Normal and Diseased Brains". New Orleans, LA, EUA, 2012.
 3. Participação no III INF Summer School in Neuroendocrinology (13 a 19 de agosto, 2011), Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto, SP, Brasil.
 4. Organização, aulas ministradas e supervisões de estágio em práticas laboratoriais a estudantes de graduação durante o evento anual do Curso de Inverno em Fisiologia Comparativa, realizado no dep. de Fisiologia do Instituto de Biociências da USP (2006, 2007, 2008, 2009, 2011).
-

Trabalhos apresentados na forma de pôster em congressos internacionais: 08

Trabalhos apresentados na forma de pôster em congressos nacionais: 06

ANEXO 1



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS

OF. CEA/IB/021/2010
Ref. 2010.1.432.41.7

São Paulo, 22 de abril de 2010.

Prezada Senhora

Dirijo-me a V. Sa. para informar que a Comissão de Ética em Uso de Animais Vertebrados em Experimentação do IB, em reunião realizada no dia 20/04/2010, **APROVOU** o Projeto "Glândula pineal como alvo do peptídeo beta-amilóide" – **Protocolo 111/2010**, de sua responsabilidade (Colaboradora: Érika Cecon).

Atenciosamente.

A handwritten signature in black ink, reading "Eleonora Trajano", written in a cursive style.

Profa. Dra. Eleonora Trajano

Coordenadora da Comissão de Ética em uso de Animais
Vertebrados em Experimentação do IB

Ilma. Sra.
Profa. Dra. REGINA PEKELMANN MARKUS
Departamento de Fisiologia do IBUSP.