

**ANDREA RODRIGUES VASCONCELOS**

**EFEITOS COMPORTAMENTAIS E BIOQUÍMICOS  
DA DIETA INTERMITENTE  
NA VIGÊNCIA DE UM ESTÍMULO INFLAMATÓRIO  
NO HIPOCAMPO DE RATOS**

Dissertação apresentada ao departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Farmacologia

Orientador: Prof. Dr. Cristoforo Scavone

Versão Original

**São Paulo**

**2011**

## RESUMO

Vasconcelos AR. Efeitos comportamentais e bioquímicos da dieta intermitente na vigência de um estímulo inflamatório no hipocampo de ratos [Mestrado em Farmacologia]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2011.

Hormese é uma resposta adaptativa das células e dos organismos a um estresse moderado, normalmente intermitente, que pode apresentar muitos efeitos benéficos ao sistema biológico. Exemplos incluem a exposição a baixas doses de certos fitoquímicos como curcumina, isotocianatos e resveratrol, o exercício físico e a dieta intermitente. Esta última, quando não causa desnutrição, expõe os organismos a um estresse nutricional moderado, que não apenas estimula as proteínas de estresse, mas também os mecanismos de defesa do organismo, tornando a célula ou o organismo mais resistente a estímulos tóxicos. Em linhas gerais, a dieta intermitente parece atuar em vias associadas à sobrevivência celular e à resposta inflamatória, envolvendo com isso a modulação de fatores de transcrição como o fator de transcrição nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B). No entanto, pouco se sabe sobre os mecanismos moleculares associados a estes efeitos, assim como o envolvimento da hormese na sinalização de vias importantes associadas a neuroproteção e neurogenese, como a do elemento de resposta ao AMP cíclico (CREB) e a sinalização associada a via da WNT, além de sua correlação com a sinalização inflamatória. Este projeto tem como objetivo avaliar os efeitos da dieta intermitente na memória e no aprendizado e nos mecanismos de sinalização associados à proteína WNT, aos fatores de transcrição CREB e NF- $\kappa$ B, e expressão de genes regulados por esses fatores de transcrição no hipocampo de ratos na ausência e na presença de um estímulo inflamatório, representado pela administração intravenosa de lipopolissacarídeo (LPS). Os resultados mostraram que a dieta intermitente melhora o desempenho dos animais nos testes comportamentais labirinto de Barnes e esQUIVA inibitória na presença ou ausência de LPS. Ainda, a dieta intermitente induz um aumento de CREB fosforilado e da sinalização canônica da WNT e promove alterações de diversos marcadores inflamatórios, tais como o aumento da razão interleucina-10 (IL-10) / fator de necrose tumoral (TNF) e a diminuição dos níveis de RNA mensageiro (RNAm) do receptor Toll-tipo 4 (*Tlr-4*), da óxido nítrico sintase induzida (*Nosi*) e da cicloxigenase 2 (*Cox-2*) desses animais quando comparado ao grupo controle. Em conjunto, os dados sugerem que a dieta intermitente induz um predomínio das vias de sinalização protetoras no sistema nervoso central (SNC) de ratos.

**Palavras-chave:** Dieta intermitente. Neuroproteção. Inflamação. Hipocampo. Cognição.

## ABSTRACT

Vasconcelos AR. Behavioral and biochemical effects of intermittent fasting in the presence or absence of an inflammatory stimulus (LPS) in rat hippocampus [Master in Pharmacology]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2011.

Hormesis is an adaptive response of cells and organisms to a moderate stress, usually intermittent, which may have many beneficial effects to the biological system. Examples include exposure to low doses of certain phytochemicals such as curcumin, resveratrol and isothiocyanates, exercise and intermittent fasting dietary restriction. The latter, when it does not cause malnutrition, induces a moderate nutritional stress to the organism, which not only stimulates the stress proteins, but also the body's defense mechanisms, making the cell or the organism more resistant to toxic stimuli. In general, intermittent fasting seems to act by mechanisms associated with cell survival and inflammatory response, thereby involving nuclear transcription factor kappa B (NF- $\kappa$ B) modulation. However, little is known about the molecular mechanisms involved, as well as the involvement of hormesis in signaling pathways important to neurogenesis and neuroprotection, such as the cyclic AMP response element (CREB) and WNT, and its correlation with inflammatory signaling. The present work investigates the effects of intermittent fasting on memory and learning, the signaling mechanisms associated with WNT proteins, CREB and NF- $\kappa$ B transcription factors and gene expression regulated by these transcription factors in rat hippocampus in absence or presence of an inflammatory stimulus, represented by intravenous administration of lipopolysaccharide (LPS). The results showed that intermittent fasting improved performance in Barnes maze and inhibitory avoidance behavioral tests even when treated with LPS. Also, intermittent fasting induced both increase of phosphorylated CREB and canonical WNT signaling pathway, and changes in inflammatory mRNA markers levels, such as, decreasing of toll-like receptor-4 (*Tlr-4*), induced nitric oxide synthase (*iNos*) and cyclooxygenase 2 (*Cox-2*). In addition, intermittent fasting can also increase interleukin (IL)-10/tumor necrosis factor (TNF) ratio levels when compared to control group. Taken together, our results suggest that intermittent fasting dietary restriction induces a prevalence of protective signaling cascades in the central nervous system (CNS).

**Key words:** Intermittent fasting. Neuroprotection. Inflammation. Hippocampus. Cognition.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 A restrição de energia da dieta

O termo hormese é definido como um fenômeno dose-resposta bifásico caracterizado por estimulação em baixas doses e inibição em altas doses (1, 2). A hormese é uma resposta de compensação adaptativa do organismo a um estímulo estressor ambiental moderado que os torna mais resistentes frente a uma situação de estresse mais intenso (3). Entende-se por estímulo estressor não apenas a exposição a substâncias tóxicas, mas também qualquer outro estímulo com consequências potencialmente deletérias para o organismo, como, por exemplo, o aumento ou diminuição de temperatura, o exercício físico e a restrição de energia da dieta (RED) (1).

A RED sem desnutrição atrasa o surgimento de várias alterações fisiológicas que ocorrem durante o envelhecimento e promove um aumento da expectativa de vida em animais de várias espécies (4, 5) como roedores (6), peixes (7), drosófilas (8), vermes (9), leveduras (10) e primatas (11), podendo provavelmente ocorrer também em humanos, embora ainda não confirmado.

Além do aumento da expectativa de vida, muitos estudos têm demonstrado diversos efeitos benéficos da RED sobre a saúde. Por exemplo, a RED pode atenuar ou prevenir a incidência de câncer de ocorrência espontânea (12), induzido quimicamente (13) ou por radiação (14). A RED também protege as células do cérebro (15) e do coração (16) em modelos de derrame cerebral e infarto do miocárdio. Além disso, a RED inibe o desenvolvimento de doenças autoimunes em várias linhagens de roedores (17) e atrasa o surgimento e progressão de dermatite alérgica espontânea (18) ou quimicamente induzida (19). Ainda, a RED aumentou a resistência a neurotoxinas em modelos experimentais de doença de Huntington, doença de Alzheimer (DA) e doença de Parkinson (DP) (20-22). Corroborando com estas evidências, dados epidemiológicos sugerem que as incidências de DA e DP são menores em países com menor consumo de comida por pessoa (por exemplo, Japão e China) em comparação com países onde esse consumo é maior (por exemplo, Estados Unidos e Canadá) (23) e que indivíduos com baixa ingestão calórica diária parecem ter um risco menor de desenvolver DA e DP (24, 25).

A RED em camundongos atenuou os déficits no aprendizado e memória relacionados à idade (26) e diminuiu os níveis de estresse oxidativo em vários órgãos incluindo o cérebro (27). Em humanos, a RED reduziu a inflamação e o estresse oxidativo em asmáticos (28).

Esses e outros efeitos benéficos e protetores da RED são provavelmente mediados por mecanismos horméticos (29).

Dois mecanismos gerais têm sido propostos para a RED e seus efeitos benéficos; um deles é a diminuição do estresse oxidativo e da produção de radicais livres (30) e o outro é a indução de uma resposta de estresse celular moderada que aumenta a capacidade das células de lidar com situações de estresse mais graves (31).

Além da associação entre a RED e o estresse oxidativo, estudos têm demonstrado outro possível mecanismo da RED, onde se observa uma inibição da resposta inflamatória e da inflamação relacionada à idade (32, 33). A RED modula a atividade e a expressão de várias citocinas pró-inflamatórias como TNF, interleucina (IL)-1 $\beta$  e IL-6 (32, 34, 35). Estudos têm mostrado que o envelhecimento está associado a um aumento da inflamação cerebral (36, 37). Além disso, a inflamação sistêmica pode estar associada a doenças coronarianas, diabetes, esclerose múltipla, DA e DP (38). De fato, estudos recentes demonstram uma forte associação entre neurodegeneração e inflamação (revisão em 39); por exemplo, tem sido observada a presença de processos inflamatórios (ativação de microglia e aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias) no SNC de pacientes com DA (40). Da mesma forma, dados tanto epidemiológicos quanto clínicos têm descrito a importância da terapia anti-inflamatória para retardar a progressão da doença, amenizando os sintomas graves da DA (41, 42). Em muitos indivíduos, uma dieta mal adaptada é a maior causa desta inflamação crônica (38, 43).

Várias alterações bioquímicas e moleculares têm sido observadas em animais mantidos em RED que são consistentes com mecanismos de hormese nos efeitos benéficos da restrição. Proteínas de choque térmico protetoras têm sido encontradas em concentrações elevadas em vários tecidos de animais submetidos à RED como, por exemplo, a proteína de choque térmico (HSP)-70 em células do fígado de ratos (44). Em outro estudo, a dieta intermitente aumentou as concentrações desta e de outra proteína de choque térmico, a proteína-78 regulada pela glicose, em sinapses de cérebros de ratos (45). Uma classe de moléculas citoprotetoras estimulada pela RED são as enzimas antioxidantes como superóxido dismutase e glutathione peroxidase (46). Além disso, cérebros de ratos mantidos em uma dieta de calorias reduzidas exibiram quantidades maiores de vitamina E e coenzima Q10 quando comparados com cérebros de animais com alimentação *ad libitum* (47). Quando roedores ou macacos foram mantidos em RED, concentrações de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e fator neurotrófico derivado da glia (GDNF) estavam aumentadas em várias regiões do cérebro (48, 49).

Contudo, apesar de uma extensa literatura que demonstra efeitos benéficos da RED na saúde, a RED pode não induzir uma resposta benéfica adaptativa em todas as células. Por exemplo, a concentração de HSP-70 não aumentou em motoneurônios da medula espinhal em modelo de camundongos com esclerose lateral amiotrófica mantidos em RED (50). As células envolvidas na cicatrização de feridas não respondem adaptativamente à RED e, de fato, tem sido demonstrado que a RED pode prejudicar a cicatrização de feridas em roedores (51). Dependendo da magnitude da restrição de energia, a RED pode não ser benéfica ou pode até mesmo causar efeitos adversos em órgãos reprodutores, como infertilidade, irregularidades menstruais, perda de libido, hipertensão, depressão e irritabilidade particularmente nas fêmeas de mamíferos em geral (52, 53). Assim, apesar dos efeitos benéficos da RED listados na literatura, estudos de dose-resposta da RED ainda não foram realizados em muitas células e órgãos, e, portanto, um melhor entendimento dos seus efeitos e mecanismos moleculares é importante para que se possam desenvolver protocolos de RED adequados para a saúde humana. Há poucos estudos sobre os efeitos da RED em humanos, mas informações disponíveis até o momento sugerem que a RED reduz o risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 e aterosclerose, além de induzir muitas das respostas adaptativas que ocorrem em animais de laboratório em restrição (54, 55). Desta forma, um melhor entendimento dos mecanismos horméticos da RED poderá também trazer novos avanços no tratamento ou até mesmo na prevenção de doenças neurodegenerativas.

## **1.2 A dieta intermitente**

Os efeitos benéficos da RED foram relatados em vários protocolos experimentais diferentes. Em um dos protocolos de RED, a restrição calórica, é feita a restrição das calorias totais consumidas diariamente (12, 56). Uma forma comum de restrição calórica é limitar o consumo diário de alimento, ocorrendo então uma restrição total de nutrientes a longo prazo (57). Assim, a quantidade de comida fornecida ao animal é ajustada diariamente a 60-80% do consumo diário do grupo alimentado *ad libitum* (18).

Outro protocolo muito utilizado de RED é a dieta intermitente, na qual os animais alternam entre dias em que são alimentados *ad libitum* e dias de jejum, quando não têm acesso ao alimento (58). Nesse protocolo ocorre uma restrição na frequência de consumo alimentar, e não na quantidade total de alimento ingerido. Já foi demonstrado que pequenos períodos de jejum são efetivos para a proteção contra os estímulos estressores ambientais. Por exemplo,

camundongos mantidos por 2 dias apenas com água apresentam uma maior resistência contra estresse oxidativo (59) e alergia quimicamente induzida (60).

A dieta intermitente promove efeitos benéficos semelhantes ao da restrição calórica; ambos os protocolos diminuem os riscos de doenças cardiovasculares, aumentam a expectativa de vida e diminuem a produção de radicais livres, além de melhorarem a atividade dos mecanismos protetores (61, 62). Além disso, o aumento da resistência ao estresse oxidativo durante a dieta intermitente pode contribuir para os efeitos benéficos desse protocolo (63).

Nossos ancestrais consumiam alimentos com frequência muito menor do que hoje em dia, por vezes passando diversos dias sem acesso ao alimento, o que indica que eles eram adaptados à dieta intermitente (64). Apesar da falta de evidências científicas, profissionais da saúde costumam dizer que é mais saudável o consumo de pequenas refeições com maior frequência do que o consumo de grandes refeições com menor frequência (64). No entanto, há um estudo que aponta que a frequência de alimentação e os períodos de jejum não exercem maiores impactos sobre o consumo calórico de pessoas obesas (65).

O jejum é obrigatório para todos os muçulmanos adultos saudáveis durante o mês do Ramadan. A dieta do Ramadan é considerada intermitente, já que o consumo de água e comida só é permitido do pôr ao nascer do Sol, intercalando com períodos de jejum (66). Durante esse mês, são observados uma perda de massa corpórea dos indivíduos, além do aumento dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) e redução dos níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e apoproteína A1 (67), alterações essas que são consideradas protetoras para o sistema cardiovascular (68, 69). Os efeitos da dieta intermitente também foram relatados em um estudo com indivíduos não obesos que se mantiveram em jejum de meia noite à meia noite sucessiva em dias alternos por 22 dias. Como resultado, os indivíduos em dieta intermitente tiveram perda de 2,5% do peso inicial total e 4,1% da massa gorda inicial (70). Entretanto, estudos mais detalhados e a longo prazo são necessários para avaliar os efeitos benéficos deste tipo de dieta em humanos.

De maneira geral, pode-se dizer que a dieta intermitente promove diversos efeitos benéficos ao organismo, mesmo se o período de jejum for seguido por um período de acesso livre ao alimento de forma que o consumo total calórico não seja alterado. De qualquer modo, tanto o protocolo de restrição da quantidade (restrição calórica) quanto da frequência de alimentação (dieta intermitente) protegem contra várias doenças, provavelmente por mecanismos horméticos que aumentam a resistência celular contra estímulos estressores (29).

### **1.3 O fator de transcrição CREB**

O CREB é um fator de transcrição nuclear constitutivamente expresso que regula a transcrição de genes envolvidos no funcionamento e na sobrevivência neuronais (71-73). Este fator de transcrição, quando ativado, é fosforilado no sítio de serina 133 em resposta a múltiplas vias de sinalização (74, 75). A forma fosforilada de CREB se liga a coativadores, proteína ligadora de CREB (CBP) e p300 resultando na facilitação da expressão dos seus genes alvos (76).

Estudos em várias espécies mostraram que para a formação da memória de longa duração é essencial que ocorra a ativação do fator de transcrição CREB e a indução da transcrição de genes dependentes de CREB, como *c-fos* e *Bdnf* (revisão em 77, 78). Muitos estudos em roedores demonstraram que a consolidação da memória espacial aumenta os níveis de CREB fosforilado no hipocampo dorsal (79-85). Do mesmo modo, a expressão gênica mediada por CREB é aumentada no hipocampo durante a potenciação de longa duração (LTP) (86). São observadas deficiências na memória espacial de ratos após infusão intra-hipocampal de oligonucleotídeos antisense de CREB (87). Além disso, estudos mostraram alterações na fosforilação de CREB na região CA1 do hipocampo correlacionadas com o dano da memória espacial que ocorre durante o envelhecimento (83).

Apesar da importância da fosforilação do CREB ser bem documentada para a formação de memória de longa duração e da existência de estudos que correlacionam a RED com melhora cognitiva, pouco se sabe sobre os efeitos da dieta intermitente sobre a modulação do CREB.

### **1.4 O fator de transcrição NF- $\kappa$ B**

O fator de transcrição NF- $\kappa$ B é um heterodímero constituído de combinações de diferentes subunidades. Na literatura, o termo NF- $\kappa$ B inicialmente foi usado para designar a combinação p50/RelA (p65). Além dessas, outras subunidades foram posteriormente descritas, tais como a cRel, RelB e p52, mostrando que diferentes tipos de combinações são capazes de ativar diferentes genes. As subunidades p50 e p52 formam dímeros inibitórios da transcrição, se ligando a regiões promotoras sem exercer atividade e bloqueando a interação desses genes com o dímero ativo que possuem a subunidade RelA ou RelB (88).



O NF- $\kappa$ B é encontrado em uma variedade de tipos celulares incluindo neurônios e microglia (89) e sua ativação pode ser induzida por substâncias secretadas por células da glia e neurônios ativados durante a resposta imune (90) e por agentes como o peptídeo beta-amilóide ( $\beta$ A) (91, 92), cocaína (93) e LPS (94, 95).

Nas células não estimuladas, os dímeros de NF- $\kappa$ B são mantidos em um estado inativo no citoplasma pela associação às proteínas inibitórias da família I $\kappa$ B (96). A ativação do NF- $\kappa$ B é controlada pelo complexo da I $\kappa$ B cinase (IKK) que consiste em duas subunidades catalíticas (IKK $\alpha$  e IKK $\beta$ ) (97-100) e a subunidade regulatória NEMO (modulador essencial do NF- $\kappa$ B, também conhecida como IKK $\gamma$ ) (101, 102). Após a estimulação celular, o complexo IKK fosforila duas serinas N-terminais específicas das proteínas I $\kappa$ B resultando em sua poliubiquitinação e degradação pelo proteossoma 26S, permitindo que o NF- $\kappa$ B migre para o núcleo e module a transcrição de genes alvos tais como *Nosi*, *Cox-2*, *Il-1 $\beta$* , *Tnf*, *I $\kappa$ B $\alpha$* , além de genes relacionados à neuroproteção como o *Bdnf* (103).

As neurotrofinas controlam a sobrevivência celular, diferenciação e sinaptogênese, além de exercerem importantes funções na plasticidade sináptica no SNC. As respostas fisiológicas das neurotrofinas são mediadas pela ativação de duas classes distintas de receptores transmembrana, os receptores da família da cinase relacionada a tropomiosina (Trk) e a p75<sup>NTR</sup> (revisão em 104, 105). Os efeitos do BDNF dependem de sua ligação ao receptor TrkB e subsequente ativação de tirosinas cinases presentes no citoplasma. Dessa forma, essa neurotrofina exerce uma importante função na proteção neuronal, podendo proteger os neurônios de danos oxidativos resultantes de vários tipos de injúrias (106).

A grande relevância do NF- $\kappa$ B decorre da enorme quantidade de genes implicados em vários processos celulares que são regulados por esse fator de transcrição. Uma vez que a regulação da expressão destes genes tem consequências notáveis para o funcionamento cerebral, o NF- $\kappa$ B é também reconhecido como um importante modulador dos processos de desenvolvimento, de plasticidade, neurodegenerativos e inflamatórios (88, 107-109).

Em linhas gerais, a RED parece atuar, dentre outras, em vias associadas à modulação de fatores de transcrição como o NF- $\kappa$ B. No entanto, pouco se sabe sobre os mecanismos moleculares da RED envolvendo a via de sinalização deste fator de transcrição.

## 1.5 As proteínas da família WNT

WNTs são glicoproteínas secretadas que se ligam aos receptores Frizzled (FZ), que são, por sua vez, proteínas transmembranas (110). O complexo WNT-FZ ativa uma proteína citoplasmática denominada Dishevelled (DVL) (111).

Após a ativação da DVL, pode ocorrer a ativação de diferentes cascatas de sinalização que podem ser amplamente divididas em duas categorias: a via canônica dependente de  $\beta$ -CATENINA e a via não-canônica independente de  $\beta$ -CATENINA (112). Na via canônica, na ausência de WNT a GSK-3 $\beta$  é ativa e fosforila a  $\beta$ -CATENINA, promovendo a sua degradação por proteossomas; por outro lado, na presença da WNT, a atividade da GSK-3 $\beta$  é inibida possibilitando o acúmulo e translocação de  $\beta$ -CATENINA para o núcleo celular para formar o complexo fator de transcrição  $\beta$ -CATENINA-célula T específica (TCF) e fator intensificador (*enhancer*) do linfócito (LEF) que por sua vez, ativa a transcrição de genes alvos (revisão em 113).

Em doenças neurodegenerativas, tumores e em processos inflamatórios tem havido muitas evidências com relação a efeitos benéficos/maléficos mediados pela sinalização WNT (114). Alterações na sinalização da via canônica da WNT têm sido associadas à formação de tumores, doenças degenerativas e inflamação. No entanto, os mecanismos moleculares ainda são pouco conhecidos. Em drosófila (115) observou-se que a expressão de WNT-5a pode ser modulada pelo NF- $\kappa$ B, e uma vez expressa, a WNT-5a, através da interação com o receptor FZ, pode levar à ativação de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, IL-1 $\beta$  e IL-8. Recentemente, foi demonstrado em macrófagos humanos um aumento nos níveis de WNT-5a em pacientes com sepse (116).

Atualmente já são bem estabelecidos que as proteínas da família WNT são importantes mediadores da comunicação intercelular e que a sinalização mediada por estas proteínas é crucial para o desenvolvimento embrionário de vários sistemas, inclusive o SNC, regulando o desenvolvimento de circuitos neuronais e plasticidade neuronal no animal adulto (117-120).

## 1.6 Os receptores do tipo Toll - 4 (TLR-4)

O TLR-4 é um receptor que pertence à família de receptores TLRs de proteínas de superfície celular. Esses receptores são importantes mediadores da imunidade inata, respondendo a diversos produtos microbiais e ligantes endógenos induzidos por dano tecidual

(121). Além disso, são bastante homólogos à proteína Toll da drosófila (122, 123), onde inicialmente foram descobertos dando origem a seu nome, e à família do receptor de IL-1 no homem (124).

Os TLRs estão presentes em diversas células do sistema imune de mamíferos, incluindo células B (125), mastócitos (126), células NK (127), células T reguladoras (128), macrófagos, monócitos, células dendríticas (129), neutrófilos (130) e basófilos (131), além de estarem presentes em células não imunes como células epiteliais (131) e endoteliais (132). Do mesmo modo, os TLRs podem ainda ser encontrados no SNC, onde, até recentemente, se acreditava que sua expressão se limitava somente a microglia (133), astrócitos (134) e oligodendrócitos (135). Entretanto, hoje já se sabe que neurônios, assim como células tronco neuronais, também expressam TLRs (136).

Atualmente são conhecidos 11 tipos de TLRs em humanos e 13 tipos em camundongos, todos eles apresentando pequenas diferenças nas cadeias de aminoácidos que compõem as proteínas que os formam (137). Devido a essas diferenças, cada TLR é capaz de reconhecer classes diferentes de padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs) presentes em diversos microorganismos patogênicos, como, por exemplo, o LPS, lipoproteínas, flagelina, peptidoglicanos, DNA, RNA, entre outros (138, 139). Cada receptor reconhece classes específicas de patógenos; por exemplo, o TLR-4 reconhece predominantemente o LPS de bactérias gram-negativas (140).

Além dos PAMPs que ativam diferentes TLRs, já foram também identificados ligantes endógenos de padrão molecular associado a dano celular (DAMPs), e outros produtos da inflamação tecidual. Vários ligantes endógenos já foram escritos, como o ácido hialurônico de baixo peso molecular, fibrinogênio,  $\beta$ -defensinas e HSPs (141, 142). É importante ressaltar que as sinalizações resultantes da ativação de TLRs por PAMPs e DAMPs parecem ser diferentes, o que pode ser devido à necessidade de diferenciar entre a ativação de TLR induzida por patógenos que requer uma intervenção imune e a ativação de TLRs por dano tecidual que requer um balanço entre a intervenção imune e o reparo do dano no tecido (143-145).

Quando ativado, o TLR-4 inicia cascatas de sinalização que envolvem a ativação de fatores de transcrição como o NF- $\kappa$ B ou AP-1, por exemplo; ambos ativam genes de citocinas inflamatórias, como TNF e IL-1 $\beta$ , além de genes associados a processos de proliferação celular e apoptose (146).

O TLR-4 é classicamente estudado em relação à imunidade; porém, atualmente vários estudos têm mostrado um importante papel fisiológico desse receptor decorrente de sua

ativação endógena, como o envolvimento na neurogênese (147), no estresse oxidativo (revisão em 148) e no desenvolvimento de desordens metabólicas como a obesidade (149-157).

## 6 CONCLUSÃO

Em conclusão, os nossos resultados sugerem que a dieta intermitente atua no sentido protetor contra a inflamação no nosso modelo experimental. Isso foi demonstrado pela melhora do desempenho dos animais no teste do labirinto de Barnes onde os animais em dieta intermitente apresentaram melhor desempenho mesmo quando tratados com LPS, pela reversão do efeito deletério induzido pelo LPS na memória no teste da esQUIVA INIBITÓRIA e pela alteração de diversos marcadores inflamatórios no hipocampo de ratos submetidos à dieta, tais como, a diminuição dos níveis de RNAm do receptor *Tlr-4*, *Nosi* e *Cox-2* e aumento da razão de IL-10/TNF desses animais em relação ao grupo controle. Apesar de ser ter sido observado um aumento na atividade de ligação do NF-κB nuclear, esse fator de transcrição pode não estar levando neste caso ao aumento da neuroinflamação, já que o receptor TLR-4 que ativa sua sinalização inflamatória está com uma expressão gênica reduzida assim como os genes de marcadores inflamatórios *Nosi* e *Cox-2* cujas expressões são ativadas por esse fator de transcrição.

## REFERÊNCIAS\*

1. Calabrese EJ. Converging concepts: adaptive response, preconditioning, and the Yerkes-Dodson Law are manifestations of hormesis. *Ageing Res Rev.* 2008 Jan;7(1):8-20.
2. Calabrese EJ. Hormesis and medicine. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 Nov;66(5):594-617.
3. Calabrese EJ. Overcompensation stimulation: a mechanism for hormetic effects. *Crit Rev Toxicol.* 2001 Jul;31(4-5):425-70.
4. Weindruch R, Sohal RS. Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Caloric intake and aging. *N Engl J Med.* 1997 Oct 2;337(14):986-94.
5. Frame LT, Hart RW, Leakey JE. Caloric restriction as a mechanism mediating resistance to environmental disease. *Environ Health Perspect.* 1998 Feb;106 (Suppl 1):313-24.
6. McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. 1935. *Nutrition.* 1989 May-Jun;5(3):155-71; discussion 72.
7. Comfort A. Effect of Delayed and Resumed Growth on the Longevity of a Fish (*Lebistes Reticulatus*, Peters) in Captivity. *Gerontologia.* 1963;49:150-5.
8. Partridge L, Green A, Fowler K. Effects of egg-production and of exposure to males on female survival in *Drosophila melanogaster*. *Journal of Insect Physiology.* 1987;33(10):745-9.
9. Klass MR. Aging in the nematode *Caenorhabditis elegans*: major biological and environmental factors influencing life span. *Mech Ageing Dev.* 1977 Nov-Dec;6(6):413-29.
10. Lin SJ, Defossez PA, Guarente L. Requirement of NAD and SIR2 for life-span extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science.* 2000 Sep 22;289(5487):2126-8.
11. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science.* 2009 Jul 10;325(5937):201-4.
12. Chen RF, Good RA, Engelman RW, Hamada N, Tanaka A, Nonoyama M, et al. Suppression of mouse mammary tumor proviral DNA and protooncogene expression: association with nutritional regulation of mammary tumor development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990 Apr;87(7):2385-9.
13. Birt DF, Yaktine A, Duysen E. Glucocorticoid mediation of dietary energy restriction inhibition of mouse skin carcinogenesis. *J Nutr.* 1999 Feb;129(2S Suppl):571S-4S.
14. Yoshida K, Inoue T, Nojima K, Hirabayashi Y, Sado T. Calorie restriction reduces the incidence of myeloid leukemia induced by a single whole-body radiation in C3H/He mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Mar 18;94(6):2615-9.
15. Yu ZF, Mattson MP. Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration reduce focal ischemic brain damage and improve behavioral outcome: evidence for a preconditioning mechanism. *J Neurosci Res.* 1999 Sep 15;57(6):830-9.

---

\* De acordo com:

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted of Biomedical Journal: sample references. Available from: <http://www.icmje.org> [2007 May 22].

16. Ahmet I, Wan R, Mattson MP, Lakatta EG, Talan M. Cardioprotection by intermittent fasting in rats. *Circulation*. 2005 Nov 15;112(20):3115-21.
17. Kubo C, Gajar A, Johnson BC, Good RA. The effects of dietary restriction on immune function and development of autoimmune disease in BXSB mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 Apr 1;89(7):3145-9.
18. Fan W, Kouda K, Nakamura H, Takeuchi H. Effects of dietary restriction on spontaneous dermatitis in NC/Nga mice. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2001 Dec;226(11):1045-50.
19. Nakamura H, Kouda K, Tokunaga R, Takeuchi H. Suppressing effects on delayed type hypersensitivity by fasting and dietary restriction in ICR mice. *Toxicol Lett*. 2004 Feb 2;146(3):259-67.
20. Bruce-Keller AJ, Umberger G, McFall R, Mattson MP. Food restriction reduces brain damage and improves behavioral outcome following excitotoxic and metabolic insults. *Ann Neurol*. 1999 Jan;45(1):8-15.
21. Duan W, Mattson MP. Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration improve behavioral outcome and reduce degeneration of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurosci Res*. 1999 Jul 15;57(2):195-206.
22. Halagappa VK, Guo Z, Pearson M, Matsuoka Y, Cutler RG, Laferla FM, et al. Intermittent fasting and caloric restriction ameliorate age-related behavioral deficits in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2007 Apr;26(1):212-20.
23. Johnson JB, Summer W, Cutler RG, Martin B, Hyun DH, Dixit VD, et al. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic Biol Med*. 2007 Mar 1;42(5):665-74.
24. Wachsman JT. The beneficial effects of dietary restriction: reduced oxidative damage and enhanced apoptosis. *Mutat Res*. 1996 Feb 19;350(1):25-34.
25. Yu BP, Chung HY. Stress resistance by caloric restriction for longevity. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Apr;928:39-47.
26. Grant WB. Dietary links to Alzheimer's disease: 1999 update. *J Alzheimers Dis*. 1999 Nov;1(4-5):197-201.
27. Logroscino G, Marder K, Cote L, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Dietary lipids and antioxidants in Parkinson's disease: a population-based, case-control study. *Ann Neurol*. 1996 Jan;39(1):89-94.
28. Dubey A, Forster MJ, Lal H, Sohal RS. Effect of age and caloric intake on protein oxidation in different brain regions and on behavioral functions of the mouse. *Arch Biochem Biophys*. 1996 Sep 1;333(1):189-97.
29. Mattson MP. Dietary factors, hormesis and health. *Ageing Res Rev*. 2008 Jan;7(1):43-8.
30. Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science*. 1996 Jul 5;273(5271):59-63.
31. Lane MA, Baer DJ, Rumpler WV, Weindruch R, Ingram DK, Tilmont EM, et al. Calorie restriction lowers body temperature in rhesus monkeys, consistent with a postulated anti-aging mechanism in rodents. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Apr 30;93(9):4159-64.

32. Chung HY, Sung B, Jung KJ, Zou Y, Yu BP. The molecular inflammatory process in aging. *Antioxid Redox Signal*. 2006 Mar-Apr;8(3-4):572-81.
33. Jolly CA, Muthukumar A, Avula CP, Troyer D, Fernandes G. Life span is prolonged in food-restricted autoimmune-prone (NZB x NZW)F(1) mice fed a diet enriched with (n-3) fatty acids. *J Nutr*. 2001 Oct;131(10):2753-60.
34. Chung HY, Kim HJ, Kim JW, Yu BP. The inflammation hypothesis of aging: molecular modulation by calorie restriction. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Apr;928:327-35.
35. Kim HJ, Yu BP, Chung HY. Molecular exploration of age-related NF-kappaB/IKK downregulation by calorie restriction in rat kidney. *Free Radic Biol Med*. 2002 May 15;32(10):991-1005.
36. Ye SM, Johnson RW. Increased interleukin-6 expression by microglia from brain of aged mice. *J Neuroimmunol*. 1999 Jan 1;93(1-2):139-48.
37. Richwine AF, Godbout JP, Berg BM, Chen J, Escobar J, Millard DK, et al. Improved psychomotor performance in aged mice fed diet high in antioxidants is associated with reduced ex vivo brain interleukin-6 production. *Brain Behav Immun*. 2005 Nov;19(6):512-20.
38. Fito M, Guxens M, Corella D, Saez G, Estruch R, de la Torre R, et al. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2007 Jun 11;167(11):1195-203.
39. DeLegge MH, Smoke A. Neurodegeneration and inflammation. *Nutr Clin Pract*. 2008 Feb;23(1):35-41.
40. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2000 May-Jun;21(3):383-421.
41. Rogers J, Cooper NR, Webster S, Schultz J, McGeer PL, Styren SD, et al. Complement activation by beta-amyloid in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 Nov 1;89(21):10016-20.
42. Aisen PS. Inflammation and Alzheimer's disease: mechanisms and therapeutic strategies. *Gerontology*. 1997;43(1-2):143-9.
43. Mitrou PN, Kipnis V, Thiebaut AC, Reedy J, Subar AF, Wirfalt E, et al. Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med*. 2007 Dec 10;167(22):2461-8.
44. Heydari AR, Wu B, Takahashi R, Strong R, Richardson A. Expression of heat shock protein 70 is altered by age and diet at the level of transcription. *Mol Cell Biol*. 1993 May;13(5):2909-18.
45. Guo Z, Ersoz A, Butterfield DA, Mattson MP. Beneficial effects of dietary restriction on cerebral cortical synaptic terminals: preservation of glucose and glutamate transport and mitochondrial function after exposure to amyloid beta-peptide, iron, and 3-nitropropionic acid. *J Neurochem*. 2000 Jul;75(1):314-20.
46. Mathers J, Fraser JA, McMahan M, Saunders RD, Hayes JD, McLellan LI. Antioxidant and cytoprotective responses to redox stress. *Biochem Soc Symp*. 2004(71):157-76.
47. Hyun DH, Emerson SS, Jo DG, Mattson MP, de Cabo R. Calorie restriction up-regulates the plasma membrane redox system in brain cells and suppresses oxidative stress during aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Dec 26;103(52):19908-12.



48. Lee J, Duan W, Mattson MP. Evidence that brain-derived neurotrophic factor is required for basal neurogenesis and mediates, in part, the enhancement of neurogenesis by dietary restriction in the hippocampus of adult mice. *Journal of Neurochemistry*. 2002;82(6):1367-75.
49. Maswood N, Young J, Tilmont E, Zhang Z, Gash DM, Gerhardt GA, et al. Caloric restriction increases neurotrophic factor levels and attenuates neurochemical and behavioral deficits in a primate model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Dec 28;101(52):18171-6.
50. Mattson MP, Cutler RG, Camandola S. Energy intake and amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromolecular Med*. 2007;9(1):17-20.
51. Reiser K, McGee C, Rucker R, McDonald R. Effects of aging and caloric restriction on extracellular matrix biosynthesis in a model of injury repair in rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995 Jan;50A(1):B40-7.
52. Martin B, Pearson M, Kebejian L, Golden E, Keselman A, Bender M, et al. Sex-dependent metabolic, neuroendocrine, and cognitive responses to dietary energy restriction and excess. *Endocrinology*. 2007 Sep;148(9):4318-33.
53. Dirks AJ, Leeuwenburgh C. Caloric restriction in humans: potential pitfalls and health concerns. *Mech Ageing Dev*. 2006 Jan;127(1):1-7.
54. Holloszy JO, Fontana L. Caloric restriction in humans. *Exp Gerontol*. 2007 Aug;42(8):709-12.
55. Redman LM, Martin CK, Williamson DA, Ravussin E. Effect of caloric restriction in non-obese humans on physiological, psychological and behavioral outcomes. *Physiol Behav*. 2008 Aug 6;94(5):643-8.
56. Johnson BC, Gajjar A, Kubo C, Good RA. Calories versus protein in onset of renal disease in NZB x NZW mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986 Aug;83(15):5659-62.
57. Lueker CE, Meyer JH, Smith JD. Influence of food and energy restriction and subsequent recovery on body composition and food utilization of rats. *J Nutr*. 1956 Sep 10;60(1):121-8.
58. Goodrick CL, Ingram DK, Reynolds MA, Freeman JR, Cider N. Effects of intermittent feeding upon body weight and lifespan in inbred mice: interaction of genotype and age. *Mech Ageing Dev*. 1990 Jul;55(1):69-87.
59. Raffaghello L, Lee C, Safdie FM, Wei M, Madia F, Bianchi G, et al. Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Jun 17;105(24):8215-20.
60. Nakamura H, Kouda K, Fan W, Watanabe T, Takeuchi H. Suppressive effects on allergic contact dermatitis by short-term fasting. *Toxicol Pathol*. 2001 Mar-Apr;29(2):200-7.
61. Mattson MP, Wan R. Beneficial effects of intermittent fasting and caloric restriction on the cardiovascular and cerebrovascular systems. *J Nutr Biochem*. 2005 Mar;16(3):129-37.
62. Masoro EJ. Dietary restriction-induced life extension: a broadly based biological phenomenon. *Biogerontology*. 2006 Jun;7(3):153-5.
63. Masoro EJ. Overview of caloric restriction and ageing. *Mech Ageing Dev*. 2005 Sep;126(9):913-22.
64. Mattson MP. The need for controlled studies of the effects of meal frequency on health. *Lancet*. 2005 Jun 4-10;365(9475):1978-80.

65. Taylor MA, Garrow JS. Compared with nibbling, neither gorging nor a morning fast affect short-term energy balance in obese patients in a chamber calorimeter. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Apr;25(4):519-28.
66. Al Suwaidi J, Bener A, Suliman A, Hajar R, Salam AM, Numan MT, et al. A population based study of Ramadan fasting and acute coronary syndromes. *Heart*. 2004 Jun;90(6):695-6.
67. Lamri-Senhadjji MY, El Kebir B, Belleville J, Bouchenak M. Assessment of dietary consumption and time-course of changes in serum lipids and lipoproteins before, during and after Ramadan in young Algerian adults. *Singapore Med J*. 2009 Mar;50(3):288-94.
68. Adlouni A, Ghalim N, Benslimane A, Lecerf JM, Saile R. Fasting during Ramadan induces a marked increase in high-density lipoprotein cholesterol and decrease in low-density lipoprotein cholesterol. *Ann Nutr Metab*. 1997;41(4):242-9.
69. Roky R, Houti I, Moussamih S, Qotbi S, Aadil N. Physiological and chronobiological changes during Ramadan intermittent fasting. *Ann Nutr Metab*. 2004;48(4):296-303.
70. Heilbronn LK, Smith SR, Martin CK, Anton SD, Ravussin E. Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2005 Jan;81(1):69-73.
71. Benito E, Barco A. CREB's control of intrinsic and synaptic plasticity: implications for CREB-dependent memory models. *Trends Neurosci*. 2010 May;33(5):230-40.
72. Sakamoto K, Karelina K, Obrietan K. CREB: a multifaceted regulator of neuronal plasticity and protection. *J Neurochem*. 2011 Jan;116(1):1-9.
73. Lonze BE, Ginty DD. Function and regulation of CREB family transcription factors in the nervous system. *Neuron*. 2002 Aug 15;35(4):605-23.
74. Shaywitz AJ, Greenberg ME. CREB: a stimulus-induced transcription factor activated by a diverse array of extracellular signals. *Annu Rev Biochem*. 1999;68:821-61.
75. Pugazhenth S, Boras T, O'Connor D, Meintzer MK, Heidenreich KA, Reusch JE. Insulin-like growth factor I-mediated activation of the transcription factor cAMP response element-binding protein in PC12 cells. Involvement of p38 mitogen-activated protein kinase-mediated pathway. *J Biol Chem*. 1999 Jan 29;274(5):2829-37.
76. Kwok RP, Lundblad JR, Chrivia JC, Richards JP, Bachinger HP, Brennan RG, et al. Nuclear protein CBP is a coactivator for the transcription factor CREB. *Nature*. 1994 Jul 21;370(6486):223-6.
77. Silva AJ, Kogan JH, Frankland PW, Kida S. CREB and memory. *Annu Rev Neurosci*. 1998;21:127-48.
78. Bozon B, Kelly A, Josselyn SA, Silva AJ, Davis S, Laroche S. MAPK, CREB and zif268 are all required for the consolidation of recognition memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2003 Apr 29;358(1432):805-14.
79. Mizuno M, Yamada K, Maekawa N, Saito K, Seishima M, Nabeshima T. CREB phosphorylation as a molecular marker of memory processing in the hippocampus for spatial learning. *Behav Brain Res*. 2002 Jul 18;133(2):135-41.
80. Colombo PJ, Brightwell JJ, Countryman RA. Cognitive strategy-specific increases in phosphorylated cAMP response element-binding protein and c-Fos in the hippocampus and dorsal striatum. *J Neurosci*. 2003 Apr 15;23(8):3547-54.

81. Martel G, Blanchard J, Mons N, Gastambide F, Micheau J, Guillou JL. Dynamic interplays between memory systems depend on practice: the hippocampus is not always the first to provide solution. *Neuroscience*. 2007 Dec 19;150(4):743-53.
82. Kogan I, Richter-Levin G. Activation pattern of the limbic system following spatial learning under stress. *Eur J Neurosci*. 2008 Feb;27(3):715-22.
83. Porte Y, Buhot MC, Mons N. Alteration of CREB phosphorylation and spatial memory deficits in aged 129T2/Sv mice. *Neurobiol Aging*. 2008 Oct;29(10):1533-46.
84. Porte Y, Buhot MC, Mons NE. Spatial memory in the Morris water maze and activation of cyclic AMP response element-binding (CREB) protein within the mouse hippocampus. *Learn Mem*. 2008;15(12):885-94.
85. Sung JY, Goo JS, Lee DE, Jin DQ, Bizon JL, Gallagher M, et al. Learning strategy selection in the water maze and hippocampal CREB phosphorylation differ in two inbred strains of mice. *Learn Mem*. 2008 Apr;15(4):183-8.
86. Impey S, Smith DM, Obrietan K, Donahue R, Wade C, Storm DR. Stimulation of cAMP response element (CRE)-mediated transcription during contextual learning. *Nat Neurosci*. 1998 Nov;1(7):595-601.
87. Guzowski JF, McGaugh JL. Antisense oligodeoxynucleotide-mediated disruption of hippocampal cAMP response element binding protein levels impairs consolidation of memory for water maze training. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Mar 18;94(6):2693-8.
88. Mattson MP, Meffert MK. Roles for NF-kappaB in nerve cell survival, plasticity, and disease. *Cell Death Differ*. 2006 May;13(5):852-60.
89. Kaltschmidt C, Kaltschmidt B, Neumann H, Wekerle H, Baeuerle PA. Constitutive NF-kappa B activity in neurons. *Mol Cell Biol*. 1994 Jun;14(6):3981-92.
90. Nguyen MD, Julien JP, Rivest S. Innate immunity: the missing link in neuroprotection and neurodegeneration? *Nat Rev Neurosci* 2002;3(3):216-27.
91. Kawamoto EM, Lepsch LB, Boaventura MF, Munhoz CD, Lima LS, Yshii LM, et al. Amyloid beta-peptide activates nuclear factor-kappaB through an N-methyl-D-aspartate signaling pathway in cultured cerebellar cells. *J Neurosci Res* 2007 Oct 29; [Epub ahead of print] 2007.
92. Kawamoto EM, Lepsch LB, Boaventura MF, Munhoz CD, Lima LS, Yshii LM, et al. Amyloid beta-peptide activates nuclear factor-kappaB through an N-methyl-D-aspartate signaling pathway in cultured cerebellar cells. *J Neurosci Res*. 2008 Mar;86(4):845-60.
93. Lepsch LB, Munhoz CD, Kawamoto EM, Yshii LM, Lima LS, Curi-Boaventura MF, et al. Cocaine induces cell death and activates the transcription nuclear factor kappa-B in PC12 cells. *Mol Brain*. 2009;2:3.
94. Glezer I, Munhoz CD, Kawamoto EM, Marcourakis T, Avellar MC, Scavone C. MK-801 and 7-Ni attenuate the activation of brain NF-kappa B induced by LPS. *Neuropharmacology* 2003 Dec;45(8):1120-9. 2003;45(8):1120-9.
95. Tergaonkar V. NFkappaB pathway: a good signaling paradigm and therapeutic target. *Int J Biochem Cell Biol* 2006;38(10):1647-53.
96. Ghosh S, May MJ, Kopp EB. NF-kappa B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Annu Rev Immunol*. 1998;16:225-60.

97. Woronicz JD, Gao X, Cao Z, Rothe M, Goeddel DV. IkappaB kinase-beta: NF-kappaB activation and complex formation with IkappaB kinase-alpha and NIK. *Science*. 1997 Oct 31;278(5339):866-9.
98. Mercurio F, Zhu H, Murray BW, Shevchenko A, Bennett BL, Li J, et al. IKK-1 and IKK-2: cytokine-activated IkappaB kinases essential for NF-kappaB activation. *Science*. 1997 Oct 31;278(5339):860-6.
99. Zandi E, Rothwarf DM, Delhase M, Hayakawa M, Karin M. The IkappaB kinase complex (IKK) contains two kinase subunits, IKKalpha and IKKbeta, necessary for IkappaB phosphorylation and NF-kappaB activation. *Cell*. 1997 Oct 17;91(2):243-52.
100. DiDonato JA, Hayakawa M, Rothwarf DM, Zandi E, Karin M. A cytokine-responsive IkappaB kinase that activates the transcription factor NF-kappaB. *Nature*. 1997 Aug 7;388(6642):548-54.
101. Yamaoka S, Courtois G, Bessia C, Whiteside ST, Weil R, Agou F, et al. Complementation cloning of NEMO, a component of the IkappaB kinase complex essential for NF-kappaB activation. *Cell*. 1998 Jun 26;93(7):1231-40.
102. Rothwarf DM, Zandi E, Natoli G, Karin M. IKK-gamma is an essential regulatory subunit of the IkappaB kinase complex. *Nature*. 1998 Sep 17;395(6699):297-300.
103. Ghosh S, Karin M. Missing pieces in the NF-kappaB puzzle. *Cell*. 2002 Apr;109 (Suppl):S81-96.
104. Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006 Sep 29;361(1473):1545-64.
105. Manadas BJ, Melo CV, Gomes JR, Duarte CB. Neurotrophin signaling and cell survival. In: Malva JO, Rego AC, Cunha RA, Oliveira CR, editors. *Interaction between neurons and glia in aging and disease*: Berlin: Springer; 2007. p. 137-72.
106. Zhang DD, Lo SC, Cross JV, Templeton DJ, Hannink M. Keap1 is a redox-regulated substrate adaptor protein for a Cul3-dependent ubiquitin ligase complex. *Mol Cell Biol*. 2004 Dec;24(24):10941-53.
107. O'Neill LA, Kaltschmidt C. NF-kappa B: a crucial transcription factor for glial and neuronal cell function. *Trends Neurosci*. 1997 Jun;20(6):252-8.
108. Mattson MP, Camandola S. NF-kappaB in neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *J Clin Invest*. 2001 Feb;107(3):247-54.
109. Tang SC, Lathia JD, Selvaraj PK, Jo DG, Mughal MR, Cheng A, et al. Toll-like receptor-4 mediates neuronal apoptosis induced by amyloid beta-peptide and the membrane lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal. *Exp Neurol*. 2008 Sep;213(1):114-21.
110. Bhanot P, Brink M, Samos CH, Hsieh JC, Wang Y, Macke JP, et al. A new member of the frizzled family from *Drosophila* functions as a Wingless receptor. *Nature*. 1996 Jul 18;382(6588):225-30.
111. Wharton KA, Jr. Runnin' with the Dvl: proteins that associate with Dsh/Dvl and their significance to Wnt signal transduction. *Dev Biol*. 2003 Jan 1;253(1):1-17.
112. Widelitz R. Wnt signaling through canonical and non-canonical pathways: recent progress. *Growth Factors*. 2005 Jun;23(2):111-6.

113. Kikuchi A, Kishida S, Yamamoto H. Regulation of Wnt signaling by protein-protein interaction and post-translational modifications. *Exp Mol Med*. 2006 Feb 28;38(1):1-10.
114. You J, Nguyen AV, Albers CG, Lin F, Holcombe RF. Wnt pathway-related gene expression in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2008 Apr;53(4):1013-9.
115. Gordon MD, Dionne MS, Schneider DS, Nusse R. WntD is a feedback inhibitor of Dorsal/NF-kappaB in *Drosophila* development and immunity. *Nature*. 2005 Sep 29;437(7059):746-9.
116. Pereira C, Schaer DJ, Bachli EB, Kurrer MO, Schoedon G. Wnt5A/CaMKII signaling contributes to the inflammatory response of macrophages and is a target for the antiinflammatory action of activated protein C and interleukin-10. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Mar;28(3):504-10.
117. Nusse R, Varmus HE. Wnt genes. *Cell*. 1992 Jun 26;69(7):1073-87.
118. Parr BA, McMahon AP. Wnt genes and vertebrate development. *Current Opinion in Genetics & Development*. 1994;4(4):523-8.
119. Cadigan KM, Nusse R. Wnt signaling: a common theme in animal development. *Genes Dev*. 1997 Dec 15;11(24):3286-305.
120. Ciani L, Salinas PC. WNTs in the vertebrate nervous system: from patterning to neuronal connectivity. *Nat Rev Neurosci*. 2005 May;6(5):351-62.
121. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA, Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 1997 Jul 24;388(6640):394-7.
122. Anderson KV, Bokla L, Nusslein-Volhard C. Establishment of dorsal-ventral polarity in the *Drosophila* embryo: the induction of polarity by the Toll gene product. *Cell*. 1985 Oct;42(3):791-8.
123. Anderson KV, Jurgens G, Nusslein-Volhard C. Establishment of dorsal-ventral polarity in the *Drosophila* embryo: genetic studies on the role of the Toll gene product. *Cell*. 1985 Oct;42(3):779-89.
124. Hashimoto C, Hudson KL, Anderson KV. The Toll gene of *Drosophila*, required for dorsal-ventral embryonic polarity, appears to encode a transmembrane protein. *Cell*. 1988 Jan 29;52(2):269-79.
125. Gerondakis S, Grumont RJ, Banerjee A. Regulating B-cell activation and survival in response to TLR signals. *Immunol Cell Biol*. 2007 Aug-Sep;85(6):471-5.
126. Iwamura C, Nakayama T. Toll-like receptors in the respiratory system: their roles in inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2008 Mar;8(1):7-13.
127. Eriksson M, Meadows SK, Basu S, Mselle TF, Wira CR, Sentman CL. TLRs mediate IFN-gamma production by human uterine NK cells in endometrium. *J Immunol*. 2006 May 15;176(10):6219-24.
128. Suttmuller R, Garritsen A, Adema GJ. Regulatory T cells and toll-like receptors: regulating the regulators. *Ann Rheum Dis*. 2007 Nov;66 (Suppl 3):iii91-5.
129. Kaisho T, Akira S. Toll-like receptor function and signaling. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 May;117(5):979-87.
130. Sabroe I, Whyte MK. Toll-like receptor (TLR)-based networks regulate neutrophilic inflammation in respiratory disease. *Biochem Soc Trans*. 2007 Dec;35(Pt 6):1492-5.

131. Yoshimoto T, Nakanishi K. Roles of IL-18 in basophils and mast cells. *Allergol Int.* 2006 Jun;55(2):105-13.
132. Gibson FC, 3rd, Ukai T, Genco CA. Engagement of specific innate immune signaling pathways during *Porphyromonas gingivalis* induced chronic inflammation and atherosclerosis. *Front Biosci.* 2008;13:2041-59.
133. Olson JK, Miller SD. Microglia initiate central nervous system innate and adaptive immune responses through multiple TLRs. *J Immunol.* 2004 Sep 15;173(6):3916-24.
134. Bowman CC, Rasley A, Tranguch SL, Marriott I. Cultured astrocytes express toll-like receptors for bacterial products. *Glia.* 2003 Sep;43(3):281-91.
135. Aravalli RN, Peterson PK, Lokensgard JR. Toll-like receptors in defense and damage of the central nervous system. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2007 Dec;2(4):297-312.
136. Tang SC, Arumugam TV, Xu X, Cheng A, Mughal MR, Jo DG, et al. Pivotal role for neuronal Toll-like receptors in ischemic brain injury and functional deficits. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Aug 21;104(34):13798-803.
137. Gangloff M, Weber AN, Gibbard RJ, Gay NJ. Evolutionary relationships, but functional differences, between the *Drosophila* and human Toll-like receptor families. *Biochem Soc Trans.* 2003 Jun;31(Pt 3):659-63.
138. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:335-76.
139. Uematsu S, Akira S. Toll-like receptors and innate immunity. *J Mol Med.* 2006 Sep;84(9):712-25.
140. Kawai T, Akira S. TLR signaling. *Semin Immunol.* 2007 Feb;19(1):24-32.
141. Pandey S, Agrawal DK. Immunobiology of Toll-like receptors: emerging trends. *Immunol Cell Biol.* 2006 Aug;84(4):333-41.
142. Lehnardt S, Schott E, Trimbuch T, Laubisch D, Krueger C, Wulczyn G, et al. A vicious cycle involving release of heat shock protein 60 from injured cells and activation of toll-like receptor 4 mediates neurodegeneration in the CNS. *J Neurosci.* 2008 Mar 5;28(10):2320-31.
143. Miyake K. Innate immune sensing of pathogens and danger signals by cell surface Toll-like receptors. *Semin Immunol.* 2007 Feb;19(1):3-10.
144. Liu Y, Chen GY, Zheng P. CD24-Siglec G/10 discriminates danger- from pathogen-associated molecular patterns. *Trends Immunol.* 2009 Dec;30(12):557-61.
145. Shimada M, Yanai Y, Okazaki T, Noma N, Kawashima I, Mori T, et al. Hyaluronan fragments generated by sperm-secreted hyaluronidase stimulate cytokine/chemokine production via the TLR2 and TLR4 pathway in cumulus cells of ovulated COCs, which may enhance fertilization. *Development.* 2008 Jun;135(11):2001-11.
146. Kawai T, Akira S. Signaling to NF-kappaB by Toll-like receptors. *Trends Mol Med.* 2007 Nov;13(11):460-9.
147. Rolls A, Shechter R, London A, Ziv Y, Ronen A, Levy R, et al. Toll-like receptors modulate adult hippocampal neurogenesis. *Nat Cell Biol.* 2007 Sep;9(9):1081-8.

148. Gill R, Tsung A, Billiar T. Linking oxidative stress to inflammation: Toll-like receptors. *Free Radical Biology and Medicine*. 2010;48(9):1121-32.
149. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006 Nov;116(11):3015-25.
150. Poggi M, Bastelica D, Gual P, Iglesias MA, Gremeaux T, Knauf C, et al. C3H/HeJ mice carrying a toll-like receptor 4 mutation are protected against the development of insulin resistance in white adipose tissue in response to a high-fat diet. *Diabetologia*. 2007 Jun;50(6):1267-76.
151. Tsukumo DM, Carvalho-Filho MA, Carvalheira JB, Prada PO, Hirabara SM, Schenka AA, et al. Loss-of-function mutation in Toll-like receptor 4 prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007 Aug;56(8):1986-98.
152. Kim F, Pham M, Luttrell I, Bannerman DD, Tupper J, Thaler J, et al. Toll-like receptor-4 mediates vascular inflammation and insulin resistance in diet-induced obesity. *Circ Res*. 2007 Jun 8;100(11):1589-96.
153. Staiger H, Staiger K, Stefan N, Wahl HG, Machicao F, Kellner M, et al. Palmitate-induced interleukin-6 expression in human coronary artery endothelial cells. *Diabetes*. 2004 Dec;53(12):3209-16.
154. Senn JJ. Toll-like receptor-2 is essential for the development of palmitate-induced insulin resistance in myotubes. *J Biol Chem*. 2006 Sep 15;281(37):26865-75.
155. Nguyen MT, Favelyukis S, Nguyen AK, Reichart D, Scott PA, Jenn A, et al. A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways. *J Biol Chem*. 2007 Nov 30;282(48):35279-92.
156. Schaeffler A, Gross P, Buettner R, Bollheimer C, Buechler C, Neumeier M, et al. Fatty acid-induced induction of Toll-like receptor-4/nuclear factor-kappaB pathway in adipocytes links nutritional signalling with innate immunity. *Immunology*. 2009 Feb;126(2):233-45.
157. Reyna SM, Ghosh S, Tantiwong P, Meka CS, Eagan P, Jenkinson CP, et al. Elevated toll-like receptor 4 expression and signaling in muscle from insulin-resistant subjects. *Diabetes*. 2008 Oct;57(10):2595-602.
158. Glezer I, Munhoz CD, Kawamoto EM, Marcourakis T, Avellar MC, Scavone C. MK-801 and 7-Ni attenuate the activation of brain NF-kappa B induced by LPS. *Neuropharmacology*. 2003 Dec;45(8):1120-9.
159. Babovic D, O'Tuathaigh CM, O'Connor AM, O'Sullivan GJ, Tighe O, Croke DT, et al. Phenotypic characterization of cognition and social behavior in mice with heterozygous versus homozygous deletion of catechol-O-methyltransferase. *Neuroscience*. 2008 Sep 9;155(4):1021-9.
160. Gortz N, Lewejohann L, Tomm M, Ambree O, Keyvani K, Paulus W, et al. Effects of environmental enrichment on exploration, anxiety, and memory in female TgCRND8 Alzheimer mice. *Behav Brain Res*. 2008 Aug 5;191(1):43-8.
161. Rong Y, Baudry M. Seizure activity results in a rapid induction of nuclear factor-kappa B in adult but not juvenile rat limbic structures. *J Neurochem*. 1996 Aug;67(2):662-8.
162. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*. 1970 Aug 15;227(5259):680-5.

163. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 1976 May 7;72:248-54.
164. Pfaffl MW, Horgan GW, Dempfle L. Relative expression software tool (REST) for group-wise comparison and statistical analysis of relative expression results in real-time PCR. *Nucleic Acids Res.* 2002 May 1;30(9):e36.
165. O'Tuathaigh CM, Babovic D, O'Sullivan GJ, Clifford JJ, Tighe O, Croke DT, et al. Phenotypic characterization of spatial cognition and social behavior in mice with 'knockout' of the schizophrenia risk gene neuregulin 1. *Neuroscience.* 2007 Jun 15;147(1):18-27.
166. Barnes CA. Memory deficits associated with senescence: a neurophysiological and behavioral study in the rat. *J Comp Physiol Psychol.* 1979 Feb;93(1):74-104.
167. Barnes CA. Spatial learning and memory processes: the search for their neurobiological mechanisms in the rat. *Trends Neurosci.* 1988 Apr;11(4):163-9.
168. Bach ME, Hawkins RD, Osman M, Kandel ER, Mayford M. Impairment of spatial but not contextual memory in CaMKII mutant mice with a selective loss of hippocampal LTP in the range of the theta frequency. *Cell.* 1995 Jun 16;81(6):905-15.
169. Barnes CA, Nadel L, Honig WK. Spatial memory deficit in senescent rats. *Can J Psychol.* 1980 Mar;34(1):29-39.
170. Pompl PN, Mullan MJ, Bjugstad K, Arendash GW. Adaptation of the circular platform spatial memory task for mice: use in detecting cognitive impairment in the APP(SW) transgenic mouse model for Alzheimer's disease. *J Neurosci Methods.* 1999 Feb 1;87(1):87-95.
171. Kennard JA, Woodruff-Pak DS. Age sensitivity of behavioral tests and brain substrates of normal aging in mice. *Front Aging Neurosci.* 2011;3:9.
172. Sternberg EM, Glowa JR, Smith MA, Calogero AE, Listwak SJ, Aksentijevich S, et al. Corticotropin releasing hormone related behavioral and neuroendocrine responses to stress in Lewis and Fischer rats. *Brain Res.* 1992 Jan 20;570(1-2):54-60.
173. Barrett GL, Bennie A, Trieu J, Ping S, Tsafoulis C. The chronology of age-related spatial learning impairment in two rat strains, as tested by the Barnes maze. *Behav Neurosci.* 2009 Jun;123(3):533-8.
174. Harrison FE, Hosseini AH, McDonald MP. Endogenous anxiety and stress responses in water maze and Barnes maze spatial memory tasks. *Behav Brain Res.* 2009 Mar 2;198(1):247-51.
175. Gold PE. The use of avoidance training in studies of modulation of memory storage. *Behav Neural Biol.* 1986 Jul;46(1):87-98.
176. Izquierdo I, Medina JH. Memory formation: the sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. *Neurobiol Learn Mem.* 1997 Nov;68(3):285-316.
177. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neurociências: desvendando o sistema nervoso.* 2ª ed: Porto Alegre: Artmed; 2002.
178. Quevedo J, Martins MR, Izquierdo I. Alterações Cerebrais e Memória. In: *Demência e Transtornos Cognitivos em Idosos, cap. 1.* RJ: Guanabara Koogan; 2006.



179. Pugh CR, Kumagawa K, Fleshner M, Watkins LR, Maier SF, Rudy JW. Selective effects of peripheral lipopolysaccharide administration on contextual and auditory-cue fear conditioning. *Brain Behav Immun*. 1998 Sep;12(3):212-29.
180. Arai K, Matsuki N, Ikegaya Y, Nishiyama N. Deterioration of spatial learning performances in lipopolysaccharide-treated mice. *Jpn J Pharmacol*. 2001 Nov;87(3):195-201.
181. Ekdahl CT, Claassen JH, Bonde S, Kokaia Z, Lindvall O. Inflammation is detrimental for neurogenesis in adult brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Nov 11;100(23):13632-7.
182. Monje ML, Toda H, Palmer TD. Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science*. 2003 Dec 5;302(5651):1760-5.
183. Nolan Y, Vereker E, Lynch AM, Lynch MA. Evidence that lipopolysaccharide-induced cell death is mediated by accumulation of reactive oxygen species and activation of p38 in rat cortex and hippocampus. *Exp Neurol*. 2003 Dec;184(2):794-804.
184. Sheng JG, Bora SH, Xu G, Borchelt DR, Price DL, Koliatsos VE. Lipopolysaccharide-induced-neuroinflammation increases intracellular accumulation of amyloid precursor protein and amyloid beta peptide in APPswe transgenic mice. *Neurobiol Dis*. 2003 Oct;14(1):133-45.
185. Lapchak PA, Araujo DM, Hefti F. Systemic interleukin-1 beta decreases brain-derived neurotrophic factor messenger RNA expression in the rat hippocampal formation. *Neuroscience*. 1993 Mar;53(2):297-301.
186. Lamprecht R, Dudai Y. Transient expression of c-Fos in rat amygdala during training is required for encoding conditioned taste aversion memory. *Learn Mem*. 1996 Jul-Aug;3(1):31-41.
187. Lamprecht R, Hazvi S, Dudai Y. cAMP response element-binding protein in the amygdala is required for long- but not short-term conditioned taste aversion memory. *J Neurosci*. 1997 Nov 1;17(21):8443-50.
188. Bourtchuladze R, Frenguelli B, Blendy J, Cioffi D, Schutz G, Silva AJ. Deficient long-term memory in mice with a targeted mutation of the cAMP-responsive element-binding protein. *Cell*. 1994 Oct 7;79(1):59-68.
189. Josselyn SA, Shi C, Carlezon WA, Jr., Neve RL, Nestler EJ, Davis M. Long-term memory is facilitated by cAMP response element-binding protein overexpression in the amygdala. *J Neurosci*. 2001 Apr 1;21(7):2404-12.
190. Dworkin S, Malaterre J, Hollande F, Darcy PK, Ramsay RG, Mantamadiotis T. cAMP response element binding protein is required for mouse neural progenitor cell survival and expansion. *Stem Cells*. 2009 Jun;27(6):1347-57.
191. Nakagawa S, Kim JE, Lee R, Malberg JE, Chen J, Steffen C, et al. Regulation of neurogenesis in adult mouse hippocampus by cAMP and the cAMP response element-binding protein. *J Neurosci*. 2002 May 1;22(9):3673-82.
192. Boonen RA, van Tijn P, Zivkovic D. Wnt signaling in Alzheimer's disease: up or down, that is the question. *Ageing Res Rev*. 2009 Apr;8(2):71-82.
193. De Ferrari GV, Chacon MA, Barria MI, Garrido JL, Godoy JA, Olivares G, et al. Activation of Wnt signaling rescues neurodegeneration and behavioral impairments induced by beta-amyloid fibrils. *Mol Psychiatry*. 2003 Feb;8(2):195-208.

194. Alvarez AR, Godoy JA, Mullendorff K, Olivares GH, Bronfman M, Inestrosa NC. Wnt-3a overcomes beta-amyloid toxicity in rat hippocampal neurons. *Exp Cell Res.* 2004 Jul 1;297(1):186-96.
195. Takashima A, Noguchi K, Sato K, Hoshino T, Imahori K. Tau protein kinase I is essential for amyloid beta-protein-induced neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(16):7789-93.
196. Takashima A, Murayama M, Murayama O, Kohno T, Honda T, Yasutake K, et al. Presenilin 1 associates with glycogen synthase kinase-3beta and its substrate tau. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Aug 4;95(16):9637-41.
197. Chong ZZ, Maiese K. Targeting WNT, protein kinase B, and mitochondrial membrane integrity to foster cellular survival in the nervous system. *Histol Histopathol.* 2004 Apr;19(2):495-504.
198. Garrido JL, Godoy JA, Alvarez A, Bronfman M, Inestrosa NC. Protein kinase C inhibits amyloid beta peptide neurotoxicity by acting on members of the Wnt pathway. *FASEB J.* 2002 Dec;16(14):1982-4.
199. Savage MJ, Trusko SP, Howland DS, Pinsker LR, Mistretta S, Reaume AG, et al. Turnover of amyloid beta-protein in mouse brain and acute reduction of its level by phorbol ester. *J Neurosci.* 1998 Mar 1;18(5):1743-52.
200. Lee SM, Tole S, Grove E, McMahon AP. A local Wnt-3a signal is required for development of the mammalian hippocampus. *Development.* 2000 Feb;127(3):457-67.
201. Kawamoto EM, Gleichmann M, Yshii LM, de Sa Lima L, Mattson MP, Scavone C. Activation of Canonical Wnt signaling by Wnt 3a protein protects PC12 cells against oxidative and apoptotic insults. *Braz J Med Biol Res.* In press.
202. Toledo EM, Inestrosa NC. Activation of Wnt signaling by lithium and rosiglitazone reduced spatial memory impairment and neurodegeneration in brains of an APP<sup>swE</sup>/PSEN1<sup>DeltaE9</sup> mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry.* 2010 Mar;15(3):272-85.
203. Noble W, Planel E, Zehr C, Olm V, Meyerson J, Suleman F, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by lithium correlates with reduced tauopathy and degeneration in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 May 10;102(19):6990-5.
204. Garcia-Alloza M, Robbins EM, Zhang-Nunes SX, Purcell SM, Betensky RA, Raju S, et al. Characterization of amyloid deposition in the APP<sup>swE</sup>/PS1<sup>DeltaE9</sup> mouse model of Alzheimer disease. *Neurobiol Dis.* 2006 Dec;24(3):516-24.
205. Marcus WL. Lithium: a review of its pharmacokinetics, health effects, and toxicology. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 1994;13(2):73-9.
206. Chang EH, Savage MJ, Flood DG, Thomas JM, Levy RB, Mahadomrongkul V, et al. AMPA receptor downscaling at the onset of Alzheimer's disease pathology in double knockin mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Feb 28;103(9):3410-5.
207. Morris RG. Episodic-like memory in animals: psychological criteria, neural mechanisms and the value of episodic-like tasks to investigate animal models of neurodegenerative disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2001 Sep 29;356(1413):1453-65.
208. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell.* 2006 Feb 24;124(4):783-801.
209. Kawai T, Akira S. Toll-like receptor and RIG-I-like receptor signaling. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Nov;1143:1-20.

210. Brown J, Wang H, Hajishengallis GN, Martin M. TLR-signaling Networks: An Integration of Adaptor Molecules, Kinases, and Cross-talk. *J Dent Res.* 2011 Apr;90(4):417-27.
211. Guha M, Mackman N. The phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway limits lipopolysaccharide activation of signaling pathways and expression of inflammatory mediators in human monocytic cells. *J Biol Chem.* 2002 Aug 30;277(35):32124-32.
212. Martin M, Schifferle RE, Cuesta N, Vogel SN, Katz J, Michalek SM. Role of the phosphatidylinositol 3 kinase-Akt pathway in the regulation of IL-10 and IL-12 by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide. *J Immunol.* 2003 Jul 15;171(2):717-25.
213. Devaraj S, Dasu MR, Park SH, Jialal I. Increased levels of ligands of Toll-like receptors 2 and 4 in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2009 Aug;52(8):1665-8.
214. Cani PD, Delzenne NM. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. *Curr Opin Pharmacol.* 2009 Dec;9(6):737-43.
215. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006 Dec 21;444(7122):1027-31.
216. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007 Jul;56(7):1761-72.
217. De Souza CT, Araujo EP, Bordin S, Ashimine R, Zollner RL, Boschero AC, et al. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology.* 2005 Oct;146(10):4192-9.
218. Kleinridders A, Schenten D, Konner AC, Belgardt BF, Mauer J, Okamura T, et al. MyD88 signaling in the CNS is required for development of fatty acid-induced leptin resistance and diet-induced obesity. *Cell Metab.* 2009 Oct;10(4):249-59.
219. Posey KA, Clegg DJ, Printz RL, Byun J, Morton GJ, Vivekanandan-Giri A, et al. Hypothalamic proinflammatory lipid accumulation, inflammation, and insulin resistance in rats fed a high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009 May;296(5):E1003-12.
220. Milanski M, Degasperi G, Coope A, Morari J, Denis R, Cintra DE, et al. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. *J Neurosci.* 2009 Jan 14;29(2):359-70.
221. Grassi G, Seravalle G, Colombo M, Bolla G, Cattaneo BM, Cavagnini F, et al. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation.* 1998 May 26;97(20):2037-42.
222. Lane MA, Ball SS, Ingram DK, Cutler RG, Engel J, Read V, et al. Diet restriction in rhesus monkeys lowers fasting and glucose-stimulated glucoregulatory end points. *Am J Physiol.* 1995 May;268(5 Pt 1):E941-8.
223. Anson RM, Guo Z, de Cabo R, Iyun T, Rios M, Hagepanos A, et al. Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 May 13;100(10):6216-20.
224. Mraz M, Lacinova Z, Drapalova J, Haluzikova D, Horinek A, Matoulek M, et al. The effect of very-low-calorie diet on mRNA expression of inflammation-related genes in subcutaneous adipose tissue and peripheral monocytes of obese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Apr;96(4):E606-13.

225. Sun D, Muthukumar AR, Lawrence RA, Fernandes G. Effects of calorie restriction on polymicrobial peritonitis induced by cecum ligation and puncture in young C57BL/6 mice. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001 Sep;8(5):1003-11.
226. Vabulas RM, Ahmad-Nejad P, Ghose S, Kirschning CJ, Issels RD, Wagner H. HSP70 as endogenous stimulus of the Toll/interleukin-1 receptor signal pathway. *J Biol Chem*. 2002 Apr 26;277(17):15107-12.
227. Lee KM, Yeo M, Choue JS, Jin JH, Park SJ, Cheong JY, et al. Protective mechanism of epigallocatechin-3-gallate against *Helicobacter pylori*-induced gastric epithelial cytotoxicity via the blockage of TLR-4 signaling. *Helicobacter*. 2004 Dec;9(6):632-42.
228. Deva R, Shankaranarayanan P, Ciccoli R, Nigam S. *Candida albicans* induces selectively transcriptional activation of cyclooxygenase-2 in HeLa cells: pivotal roles of Toll-like receptors, p38 mitogen-activated protein kinase, and NF-kappa B. *J Immunol*. 2003 Sep 15;171(6):3047-55.
229. Meberg PJ, Kinney WR, Valcourt EG, Routtenberg A. Gene expression of the transcription factor NF-kappa B in hippocampus: Regulation by synaptic activity. *Mol Brain Res*. 1996 Jun;38(2):179-90.
230. Mattson MP. NF-kappaB in the survival and plasticity of neurons. *Neurochem Res*. 2005 Jun-Jul;30(6-7):883-93.
231. Guerrini L, Blasi F, Denis-Donini S. Synaptic activation of NF-kappa B by glutamate in cerebellar granule neurons in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Sep 26;92(20):9077-81.
232. Meffert MK, Chang JM, Wiltgen BJ, Fanselow MS, Baltimore D. NF-kappa B functions in synaptic signaling and behavior. *Nat Neurosci*. 2003 Oct;6(10):1072-8.
233. Lipsky RH, Xu K, Zhu D, Kelly C, Terhakopian A, Novelli A, et al. Nuclear factor kappaB is a critical determinant in N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neuroprotection. *J Neurochem*. 2001 Jul;78(2):254-64.
234. Jiang X, Tian F, Mearow K, Okagaki P, Lipsky RH, Marini AM. The excitoprotective effect of N-methyl-D-aspartate receptors is mediated by a brain-derived neurotrophic factor autocrine loop in cultured hippocampal neurons. *J Neurochem*. 2005 Aug;94(3):713-22.
235. Hunot S, Brugg B, Ricard D, Michel PP, Muriel MP, Ruberg M, et al. Nuclear translocation of NF-kappaB is increased in dopaminergic neurons of patients with parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Jul 8;94(14):7531-6.
236. Kaltschmidt B, Uherek M, Volk B, Baeuerle PA, Kaltschmidt C. Transcription factor NF-kappaB is activated in primary neurons by amyloid beta peptides and in neurons surrounding early plaques from patients with Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Mar 18;94(6):2642-7.
237. Grilli M, Pizzi M, Memo M, Spano P. Neuroprotection by aspirin and sodium salicylate through blockade of NF-kappaB activation. *Science*. 1996 Nov 22;274(5291):1383-5.
238. Chen J, Buchanan JB, Sparkman NL, Godbout JP, Freund GG, Johnson RW. Neuroinflammation and disruption in working memory in aged mice after acute stimulation of the peripheral innate immune system. *Brain Behav Immun*. 2008 Mar;22(3):301-11.
239. Shaw KN, Commins S, O'Mara SM. Lipopolysaccharide causes deficits in spatial learning in the watermaze but not in BDNF expression in the rat dentate gyrus. *Behav Brain Res*. 2001 Sep 28;124(1):47-54.

240. Sparkman NL, Buchanan JB, Heyen JR, Chen J, Beverly JL, Johnson RW. Interleukin-6 facilitates lipopolysaccharide-induced disruption in working memory and expression of other proinflammatory cytokines in hippocampal neuronal cell layers. *J Neurosci*. 2006 Oct 18;26(42):10709-16.
241. Takao T, Culp SG, Newton RC, De Souza EB. Type I interleukin-1 receptors in the mouse brain-endocrine-immune axis labelled with [125I]recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *J Neuroimmunol*. 1992 Nov;41(1):51-60.
242. Parnet P, Kelley KW, Bluthé RM, Dantzer R. Expression and regulation of interleukin-1 receptors in the brain. Role in cytokines-induced sickness behavior. *J Neuroimmunol*. 2002 Apr;125(1-2):5-14.
243. Camandola S, Mattson MP. NF-kappa B as a therapeutic target in neurodegenerative diseases. *Expert Opin Ther Targets*. 2007 Feb;11(2):123-32.
244. Munhoz CD, Lepsch LB, Kawamoto EM, Malta MB, Lima Lde S, Avellar MC, et al. Chronic unpredictable stress exacerbates lipopolysaccharide-induced activation of nuclear factor-kappaB in the frontal cortex and hippocampus via glucocorticoid secretion. *J Neurosci*. 2006 Apr 5;26(14):3813-20.
245. Albeni BC, Mattson MP. Evidence for the involvement of TNF and NF-kappaB in hippocampal synaptic plasticity. *Synapse*. 2000 Feb;35(2):151-9.
246. Kaltschmidt B, Ndiaye D, Korte M, Pothion S, Arbibe L, Prullage M, et al. NF-kappaB regulates spatial memory formation and synaptic plasticity through protein kinase A/CREB signaling. *Mol Cell Biol*. 2006 Apr;26(8):2936-46.
247. Taylor DL, Jones F, Kubota ES, Pocock JM. Stimulation of microglial metabotropic glutamate receptor mGlu2 triggers tumor necrosis factor alpha-induced neurotoxicity in concert with microglial-derived Fas ligand. *J Neurosci*. 2005 Mar 16;25(11):2952-64.
248. Pereira SG, Oakley F. Nuclear factor-kappaB1: regulation and function. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008;40(8):1425-30.
249. Ksontini R, MacKay SL, Moldawer LL. Revisiting the role of tumor necrosis factor alpha and the response to surgical injury and inflammation. *Arch Surg*. 1998 May;133(5):558-67.
250. Bolger AP, Sharma R, von Haehling S, Doehner W, Oliver B, Rauchhaus M, et al. Effect of interleukin-10 on the production of tumor necrosis factor-alpha by peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2002 Aug 15;90(4):384-9.
251. Schottelius AJ, Mayo MW, Sartor RB, Baldwin AS, Jr. Interleukin-10 signaling blocks inhibitor of kappaB kinase activity and nuclear factor kappaB DNA binding. *J Biol Chem*. 1999 Nov 5;274(45):31868-74.
252. Dokka S, Shi X, Leonard S, Wang L, Castranova V, Rojanasakul Y. Interleukin-10-mediated inhibition of free radical generation in macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001 Jun;280(6):L1196-202.
253. Mulligan MS, Jones ML, Vaporciyan AA, Howard MC, Ward PA. Protective effects of IL-4 and IL-10 against immune complex-induced lung injury. *J Immunol*. 1993 Nov 15;151(10):5666-74.
254. Shanley TP, Schmal H, Friedl HP, Jones ML, Ward PA. Regulatory effects of intrinsic IL-10 in IgG immune complex-induced lung injury. *J Immunol*. 1995 Apr 1;154(7):3454-60.

255. Gunnett CA, Heistad DD, Faraci FM. Interleukin-10 protects nitric oxide-dependent relaxation during diabetes: role of superoxide. *Diabetes*. 2002 Jun;51(6):1931-7.
256. Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A. Cardiovascular diabetology in the core of a novel interleukins classification: the bad, the good and the aloof. *Cardiovasc Diabetol*. 2003 Sep 12;2:11.
257. Gil A, Maria Aguilera C, Gil-Campos M, Canete R. Altered signalling and gene expression associated with the immune system and the inflammatory response in obesity. *Br J Nutr*. 2007 Oct;98 Suppl 1:S121-6.
258. Manigrasso MR, Ferroni P, Santilli F, Taraborelli T, Guagnano MT, Michetti N, et al. Association between circulating adiponectin and interleukin-10 levels in android obesity: effects of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Oct;90(10):5876-9.
259. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA*. 2003 Apr 9;289(14):1799-804.
260. Sharman MJ, Volek JS. Weight loss leads to reductions in inflammatory biomarkers after a very-low-carbohydrate diet and a low-fat diet in overweight men. *Clin Sci (Lond)*. 2004 Oct;107(4):365-9.
261. Ugochukwu NH, Figgers CL. Caloric restriction inhibits up-regulation of inflammatory cytokines and TNF-alpha, and activates IL-10 and haptoglobin in the plasma of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nutr Biochem*. 2007 Feb;18(2):120-6.
262. Platzer C, Fritsch E, Elsner T, Lehmann MH, Volk HD, Prosch S. Cyclic adenosine monophosphate-responsive elements are involved in the transcriptional activation of the human IL-10 gene in monocytic cells. *Eur J Immunol*. 1999 Oct;29(10):3098-104.
263. Bay-Richter C, Janelidze S, Hallberg L, Brundin L. Changes in behaviour and cytokine expression upon a peripheral immune challenge. *Behav Brain Res*. 2011 Sep 12;222(1):193-9.
264. Foster SJ, McCormick LM, Ntolosi BA, Campbell D. Production of TNF alpha by LPS-stimulated murine, rat and human blood and its pharmacological modulation. *Agents Actions*. 1993;38:C77-9.
265. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem*. 1996 Dec 27;271(52):33157-60.
266. Endo T, Ogushi F, Sone S. LPS-dependent cyclooxygenase-2 induction in human monocytes is down-regulated by IL-13, but not by IFN-gamma. *The Journal of Immunology*. 1996 March 15, 1996;156(6):2240-6.
267. DuBois RN, Tsujii M, Bishop P, Awad JA, Makita K, Lanahan A. Cloning and characterization of a growth factor-inducible cyclooxygenase gene from rat intestinal epithelial cells. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1994 May 1, 1994;266(5):G822-G7.
268. Shono T, Tofilon PJ, Bruner JM, Owolabi O, Lang FF. Cyclooxygenase-2 expression in human gliomas: prognostic significance and molecular correlations. *Cancer Res*. 2001 Jun 1;61(11):4375-81.
269. Minghetti L, Walsh DT, Levi G, Perry VH. In vivo expression of cyclooxygenase-2 in rat brain following intraparenchymal injection of bacterial endotoxin and inflammatory cytokines. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999 Nov;58(11):1184-91.

270. Vlahos R, Stewart AG. Interleukin-1alpha and tumour necrosis factor-alpha modulate airway smooth muscle DNA synthesis by induction of cyclo-oxygenase-2: inhibition by dexamethasone and fluticasone propionate. *Br J Pharmacol*. 1999 Mar;126(6):1315-24.
271. Huang ZF, Massey JB, Via DP. Differential regulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) mRNA stability by interleukin-1 beta (IL-1 beta) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in human in vitro differentiated macrophages. *Biochem Pharmacol*. 2000 Jan 15;59(2):187-94.
272. Barrios-Rodiles M, Chadee K. Novel regulation of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production by IFN-gamma in human macrophages. *J Immunol*. 1998 Sep 1;161(5):2441-8.
273. Matsuura H, Sakaue M, Subbaramaiah K, Kamitani H, Eling TE, Dannenberg AJ, et al. Regulation of cyclooxygenase-2 by interferon gamma and transforming growth factor alpha in normal human epidermal keratinocytes and squamous carcinoma cells. Role of mitogen-activated protein kinases. *J Biol Chem*. 1999 Oct 8;274(41):29138-48.
274. Niiro H, Otsuka T, Tanabe T, Hara S, Kuga S, Nemoto Y, et al. Inhibition by interleukin-10 of inducible cyclooxygenase expression in lipopolysaccharide-stimulated monocytes: its underlying mechanism in comparison with interleukin-4. *Blood*. 1995 Jun 15;85(12):3736-45.
275. Niiro H, Otsuka T, Izuhara K, Yamaoka K, Ohshima K, Tanabe T, et al. Regulation by interleukin-10 and interleukin-4 of cyclooxygenase-2 expression in human neutrophils. *Blood*. 1997 Mar 1;89(5):1621-8.
276. Diaz-Cazorla M, Perez-Sala D, Ros J, Jimenez W, Fresno M, Lamas S. Regulation of cyclooxygenase-2 expression in human mesangial cells--transcriptional inhibition by IL-13. *Eur J Biochem*. 1999 Feb;260(1):268-74.
277. Alaaeddine N, Di Battista JA, Pelletier JP, Kiansa K, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. Inhibition of tumor necrosis factor alpha-induced prostaglandin E2 production by the antiinflammatory cytokines interleukin-4, interleukin-10, and interleukin-13 in osteoarthritic synovial fibroblasts: distinct targeting in the signaling pathways. *Arthritis Rheum*. 1999 Apr;42(4):710-8.
278. Yamamoto K, Arakawa T, Ueda N, Yamamoto S. Transcriptional roles of nuclear factor kappa B and nuclear factor-interleukin-6 in the tumor necrosis factor alpha-dependent induction of cyclooxygenase-2 in MC3T3-E1 cells. *J Biol Chem*. 1995 Dec 29;270(52):31315-20.
279. Ristimaki A, Garfinkel S, Wessendorf J, Maciag T, Hla T. Induction of cyclooxygenase-2 by interleukin-1 alpha. Evidence for post-transcriptional regulation. *J Biol Chem*. 1994 Apr 22;269(16):11769-75.
280. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol*. 1991 Dec 1;147(11):3815-22.
281. Berg DJ, Zhang J, Lauricella DM, Moore SA. IL-10 is a central regulator of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin production. *J Immunol*. 2001 Feb 15;166(4):2674-80.
282. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol*. 2004 Jul;4(7):499-511.
283. Fukata M, Chen A, Klepper A, Krishnareddy S, Vamadevan AS, Thomas LS, et al. Cox-2 Is Regulated by Toll-Like Receptor-4 (TLR4) Signaling: Role in Proliferation and Apoptosis in the Intestine. *Gastroenterology*. 2006;131(3):862-77.
284. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004 Aug;4(8):579-91.

285. Subbaramaiah K, Howe LR, Bhardwaj P, Du B, Gravaghi C, Yantiss RK, et al. Obesity is associated with inflammation and elevated aromatase expression in the mouse mammary gland. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011 Mar;4(3):329-46.
286. Fenton JI, Nunez NP, Yakar S, Perkins SN, Hord NG, Hursting SD. Diet-induced adiposity alters the serum profile of inflammation in C57BL/6N mice as measured by antibody array. *Diabetes Obes Metab*. 2009 Apr;11(4):343-54.
287. Hursting SD, Smith SM, Lashinger LM, Harvey AE, Perkins SN. Calories and carcinogenesis: lessons learned from 30 years of calorie restriction research. *Carcinogenesis*. 2010 Jan;31(1):83-9.
288. Clement K, Viguerie N, Poitou C, Carette C, Pelloux V, Curat CA, et al. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. *FASEB J*. 2004 Nov;18(14):1657-69.
289. Annabi B, Laflamme C, Sina A, Lachambre MP, Beliveau R. A MT1-MMP/NF-kappaB signaling axis as a checkpoint controller of COX-2 expression in CD133+ U87 glioblastoma cells. *J Neuroinflammation*. 2009;6:8.
290. Badie B, Schartner JM, Hagar AR, Prabakaran S, Peebles TR, Bartley B, et al. Microglia cyclooxygenase-2 activity in experimental gliomas: possible role in cerebral edema formation. *Clin Cancer Res*. 2003 Feb;9(2):872-7.
291. Temel SG, Kahveci Z. Cyclooxygenase-2 expression in astrocytes and microglia in human oligodendroglioma and astrocytoma. *J Mol Histol*. 2009 Oct;40(5-6):369-77.
292. Portnow J, Suleman S, Grossman SA, Eller S, Carson K. A cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor compared with dexamethasone in a survival study of rats with intracerebral 9L gliosarcomas. *Neuro Oncol*. 2002 Jan;4(1):22-5.
293. Mulrooney TJ, Marsh J, Urits I, Seyfried TN, Mukherjee P. Influence of caloric restriction on constitutive expression of NF-kappaB in an experimental mouse astrocytoma. *PLoS One*. 2011;6(3):e18085.
294. Kokawa A, Kondo H, Gotoda T, Ono H, Saito D, Nakadaira S, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 in human pancreatic neoplasms and potential for chemoprevention by cyclooxygenase inhibitors. *Cancer*. 2001 Jan 15;91(2):333-8.
295. Tucker ON, Dannenberg AJ, Yang EK, Zhang F, Teng L, Daly JM, et al. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in human pancreatic cancer. *Cancer Res*. 1999 Mar 1;59(5):987-90.
296. Lashinger LM, Malone LM, McArthur MJ, Goldberg JA, Daniels EA, Pavone A, et al. Genetic reduction of insulin-like growth factor-1 mimics the anticancer effects of calorie restriction on cyclooxygenase-2-driven pancreatic neoplasia. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011 Jul;4(7):1030-40.
297. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med*. 2010 Dec 1;49(11):1603-16.
298. Prast H, Philippu A. Nitric oxide as modulator of neuronal function. *Prog Neurobiol*. 2001 May;64(1):51-68.
299. Contestabile A, Monti B, Ciani E. Brain nitric oxide and its dual role in neurodegeneration/neuroprotection: understanding molecular mechanisms to devise drug approaches. *Curr Med Chem*. 2003 Oct;10(20):2147-74.



300. Calabrese V, Mancuso C, Calvani M, Rizzarelli E, Butterfield DA, Stella AM. Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci*. 2007 Oct;8(10):766-75.
301. Susswein AJ, Katzoff A, Miller N, Hurwitz I. Nitric oxide and memory. *Neuroscientist*. 2004 Apr;10(2):153-62.
302. Edwards TM, Rickard NS. New perspectives on the mechanisms through which nitric oxide may affect learning and memory processes. *Neurosci Biobehav Rev*. 2007;31(3):413-25.
303. Moncada S, Bolanos JP. Nitric oxide, cell bioenergetics and neurodegeneration. *J Neurochem*. 2006 Jun;97(6):1676-89.
304. Zanelli SA, Trimmer PA, Solenski NJ. Nitric oxide impairs mitochondrial movement in cortical neurons during hypoxia. *J Neurochem*. 2006 May;97(3):724-36.
305. Guix FX, Uribealago I, Coma M, Munoz FJ. The physiology and pathophysiology of nitric oxide in the brain. *Prog Neurobiol*. 2005 Jun;76(2):126-52.
306. Xu J, Rong S, Xie B, Sun Z, Deng Q, Bao W, et al. Changes in the nitric oxide system contribute to effect of procyanidins extracted from the lotus seedpod ameliorating memory impairment in cognitively impaired aged rats. *Rejuvenation Res*. 2011 Feb;14(1):33-43.
307. Leist M, Fava E, Montecucco C, Nicotera P. Peroxynitrite and nitric oxide donors induce neuronal apoptosis by eliciting autocrine excitotoxicity. *Eur J Neurosci*. 1997 Jul;9(7):1488-98.
308. Wei T, Chen C, Hou J, Xin W, Mori A. Nitric oxide induces oxidative stress and apoptosis in neuronal cells. *Biochim Biophys Acta*. 2000 Oct 20;1498(1):72-9.
309. Orrego F, Villanueva S. The chemical nature of the main central excitatory transmitter: a critical appraisal based upon release studies and synaptic vesicle localization. *Neuroscience*. 1993 Oct;56(3):539-55.
310. Reisel D, Bannerman DM, Schmitt WB, Deacon RM, Flint J, Borchardt T, et al. Spatial memory dissociations in mice lacking GluR1. *Nat Neurosci*. 2002 Sep;5(9):868-73.
311. Choi DW. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron*. 1988 Oct;1(8):623-34.
312. Newcomb R, Sun X, Taylor L, Curthoys N, Giffard RG. Increased production of extracellular glutamate by the mitochondrial glutaminase following neuronal death. *J Biol Chem*. 1997 Apr 25;272(17):11276-82.
313. Huang WT, Niu KC, Chang CK, Lin MT, Chang CP. Curcumin inhibits the increase of glutamate, hydroxyl radicals and PGE2 in the hypothalamus and reduces fever during LPS-induced systemic inflammation in rabbits. *Eur J Pharmacol*. 2008 Sep 28;593(1-3):105-11.
314. Lehnardt S, Massillon L, Follett P, Jensen FE, Ratan R, Rosenberg PA, et al. Activation of innate immunity in the CNS triggers neurodegeneration through a Toll-like receptor 4-dependent pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jul 8;100(14):8514-9.
315. Barger SW, Harmon AD. Microglial activation by Alzheimer amyloid precursor protein and modulation by apolipoprotein E. *Nature*. 1997 Aug 28;388(6645):878-81.

316. Barger SW, Basile AS. Activation of microglia by secreted amyloid precursor protein evokes release of glutamate by cystine exchange and attenuates synaptic function. *J Neurochem.* 2001 Feb;76(3):846-54.
317. Rosi S, Vazdarjanova A, Ramirez-Amaya V, Worley PF, Barnes CA, Wenk GL. Memantine protects against LPS-induced neuroinflammation, restores behaviorally-induced gene expression and spatial learning in the rat. *Neuroscience.* 2006 Nov 3;142(4):1303-15.
318. Albin RL, Greenamyre JT. Alternative excitotoxic hypotheses. *Neurology.* 1992 Apr;42(4):733-8.
319. de Jong EK, Dijkstra IM, Hensens M, Brouwer N, van Amerongen M, Liem RS, et al. Vesicle-mediated transport and release of CCL21 in endangered neurons: a possible explanation for microglia activation remote from a primary lesion. *J Neurosci.* 2005 Aug 17;25(33):7548-57.