

Fernanda Crunfli

**Efeito do agonista seletivo do receptor canabinoide 1
(CB1) em modelos de neurodegeneração induzida
pela estreptozotocina**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Fisiologia Humana

Orientador: Prof.^a Dra. Andréa da Silva
Torrão

Versão parcial

São Paulo
2017

RESUMO

CRUNFLI, F. **Efeito do agonista seletivo do receptor canabinoide 1 (CB1) em modelos de neurodegeneração induzida pela estreptozotocina.** 2017. 119 f. Tese (Doutorado em Fisiologia Humana) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa caracterizada pela presença de placas amiloides, emaranhados neurofibrilares, morte neuronal e perda cognitiva progressiva. Os fatores de risco mais relevante na DA são: genéticos, ambientais e a idade, sendo evidente a diferença entre duas formas de DA, a forma esporádica da DA (DAs) com início tardio, e a DA familiar caracterizada pelo início precoce. A DAs tem como principal fator de risco a idade e está associada com a ativação das vias de sinalização de morte celular, comprometimento do metabolismo energético, deficiência à insulina, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, neuroinflamação, hiperfosforilação da *Tau* e deposição de βA no cérebro. Nesse contexto, tem sido utilizada como um modelo experimental da DAs em ratos a injeção intracerebroventricular (icv) de estreptozotocina (STZ). A STZ, é uma glicosamina, que induz um prejuízo cognitivo e alterações no cérebro que se assemelham as encontradas em pacientes com DAs. Diversos estudos têm demonstrado a participação do sistema canabinoide nos processos neurodegenerativos tanto em modelos *in vivo* como *in vitro*, onde se observa a atenuação dos déficits cognitivos e sua função neuroprotetora e anti-inflamatória. O sistema canabinoide tem a capacidade de modular mecanismos celulares e moleculares, incluindo excitotoxicidade, estresse oxidativo, apoptose e inflamação, atuando como um agente neuroprotetor. Deste modo, o objetivo deste trabalho foi caracterizar as alterações moleculares nos modelos experimentais de deficiência à insulina no sistema nervoso *in vitro* (células de neuroblastoma expostas à STZ) e *in vivo* (injeção icv STZ), e avaliar o possível efeito neuroprotetor do agonista de receptor seletivo de canabinoide tipo 1 (CB1) araquidonil-2'-cloroetilamida (ACEA) nesses modelos. Para isso, avaliamos no modelo *in vivo* a memória pelo teste de reconhecimento de objetos, a expressão de proteínas e do RNA mensageiro (*Immunoblotting* e PCR-RT) relacionadas à morte neuronal, à sinalização da insulina e ao sistema canabinoide. No modelo *in vitro* foram avaliados a viabilidade celular e a resposta à insulina. Nossos resultados demonstraram que a injeção icv de STZ causou um comprometimento cognitivo nos animais, uma variação temporal das proteínas relacionadas à sinalização da insulina e a morte celular no hipocampo semelhantes às alterações encontradas no cérebro de pacientes com DAs. O tratamento intraperitoneal ACEA 3 dias reverteu a diminuição da PI3k causada pela STZ, aumentou a fosforilação da GSK3 inibindo sua atividade e diminuiu a fosforilação da *Tau*. ACEA 7 dias reverteu o comprometimento cognitivo e o aumento da atividade da Akt e ERK causada pela STZ; aumentou a expressão do IR e regulou positivamente os níveis da proteína anti apoptótica, Bcl-2. No modelo *in vitro* a STZ gerou uma resistência à insulina e comprometimento na atividade da PI3K nas células e o ACEA foi capaz de resgatar as células da morte desencadeada pela STZ. Há uma participação do sistema canabinoide na sobrevivência celular, com o envolvimento do CB1, que ocorre através da regulação positiva da Bcl-2, sugerindo uma participação deste sistema em processos neurodegenerativos. Os nossos dados sugerem que o sistema canabinoide é um interessante alvo terapêutico para o tratamento das doenças neurodegenerativas.

Palavras-chave: Agonista CB1. ACEA. Canabinoide. Estreptozotocina. Neurodegeneração. Neuroproteção.

ABSTRACT

CRUNFLI, F. **The effect of cannabinoid receptor 1 (CB1) selective agonist on models of streptozotocin-induced neurodegeneration.** 2017. 119 p. Ph. D. thesis (Human Physiology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by the presence of amyloid plaques, neurofibrillary tangles, neuronal death and progressive cognitive loss. Advanced age, genetics and the environment are the major risk factors in AD. There are two forms of AD, the sporadic form of AD (sAD) late-onset, and the other characterized by early onset, named familiar AD. As advanced age is one of the major risk factors of sAD it could be associated with molecular and cellular abnormalities in the brain, including increased genes activation and cell death signaling pathways, energy metabolism impairment, changes in insulin signaling, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation, *Tau* hyperphosphorylation and β A deposition in the brain. In this context, low doses of intracerebroventricular (icv) streptozotocin (STZ) injection has been used as an experimental model of sAD in rats. STZ is a glycosamine compound, which induces cognitive impairment and changes in the brain that resemble those found in AD patients. Several studies have demonstrated the participation of the cannabinoid system in neurodegenerative processes in both *in vivo* and *in vitro* models and suggested its neuroprotective and anti-inflammatory properties. The cannabinoid system has the ability to modulate cellular and molecular mechanisms, including excitotoxicity, oxidative stress, apoptosis, and inflammation, acting as a neuroprotective agente. Thus, the objective of this work was to characterize the molecular alterations in insulin deficiency experimental models in the nervous system: *in vitro* neuronal model (Neuro 2a neuroblastoma cells) and *in vivo* model (intracerebroventricular STZ injection); and evaluate the presumptive protective effect of the cannabinoid type 1 (CB1)-selective receptor agonist arachidonyl-2'-chloroethylamide (ACEA) against STZ exposure in these models. For this, we analyzed in the *in vivo* model the memory by the object recognition test, the proteins expression and messenger RNA (*Immunoblotting* and RT-PCR) related to neuronal death, insulin signaling and cannabinoid system. In the *in vitro* model, cell viability and insulin response were evaluated. Our results demonstrated that STZ caused a cognitive impairment in the animals, a temporal variation of insulin signaling and cell death proteins in the hippocampus similar to those found in the brains of patients with sAD. The 3 days of ACEA intraperitoneal treatment reversed the decreased PI3k levels caused by STZ; increased GSK3 phosphorylation inhibiting your activity and decreased of *Tau* phosphorylation. ACEA 7 days treatment reversed cognitive impairment and increased activity of Akt and ERK triggered by STZ; increased IR expression and increased the anti-apoptotic proteins levels, Bcl-2. In the *in vitro* model STZ generated insulin resistance and impairment of PI3K activity in cells and ACEA was able to rescue cells from STZ-triggered death. It demonstrated that there is a participation of the cannabinoid system in cellular survival, involving the CB1 receptor, which occurs by positive regulation of the anti-apoptotic proteins, suggesting the participation of this system in neurodegenerative processes. Our data suggest that the cannabinoid system is an interesting therapeutic target for the treatment of neurodegenerative diseases.

Keywords: CB1 agonist. ACEA. Cannabinoid. Streptozotocin. Neurodegeneration. Neuroprotection.

INTRODUÇÃO

Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) foi descrita inicialmente pelo médico alemão Alois Alzheimer, em 1906, que definiu a doença como uma patologia neurológica, similar à demência, destacando os sintomas déficit de memória, alterações de comportamento e incapacidade para as atividades rotineiras. A DA é a forma mais comum de demência, de causa desconhecida, cuja prevalência e incidência aumentam significativamente com a idade (CUMMINGS et al., 2004). Estima-se haver cerca de 46,8 milhões de pessoas com demência no mundo. Este número praticamente irá dobrar a cada 20 anos, chegando a 74,7 milhões em 2030 e a 131,5 milhões em 2050, segundo dados fornecidos pelo Relatório de 2015 da Associação Internacional de Alzheimer (ADI). No Brasil, o estudo de Herrera (2002) e seus colaboradores, encontrou que 55,1% das demências são decorrentes de DA e 14,1% são decorrentes de DA associada à doença cerebrovascular. Além disso, observaram em um estudo da população de Catanduva (SP), que a frequência da doença aumentou de forma significativa com a idade.

Hoje em dia, a DA é classificada como uma doença neurodegenerativa, com principal característica a deterioração da memória por atrofia cerebral e presença de emaranhados neurofibrilares e de placas senis (ALMEIDA et al. 1997). As placas senis resultam do metabolismo anormal da proteína precursora amiloide (APP), que acarreta na formação de agregados de peptídeo β -amiloide (β A). Os emaranhados neurofibrilares decorrem do colapso do citoesqueleto neuronal, a partir da hiperfosforilação da proteína *Tau*, que leva ao comprometimento da integridade neuronal (FORLENZA et al., 2005).

Clinicamente, a DA é caracterizada por demência progressiva e por uma redução significativa na massa cerebral desses pacientes em comparação com o cérebro normal. Há uma atrofia extensa em todas as regiões do cérebro envolvidas na função cognitiva, incluindo o córtex cerebral, o córtex entorrinal e o hipocampo (TERRY et al., 1999). A diminuição da massa cerebral na DA é o resultado da degeneração e morte neuronal, a qual provoca alterações progressivas da memória, distúrbios de linguagem, deficiência na orientação espacial e no comportamento, e alterações de personalidade (FORLENZA et al., 2005; QUERFURTH; LAFERLA, 2010). No estágio inicial da doença, há uma diminuição na consolidação de novas informações, com piora progressiva até que não haja mais nenhuma forma de aprendizado novo.

Na doença avançada, observam-se os sintomas de afasia, apraxia e agnosia, identificada pela perda significativa da linguagem, da capacidade de desempenhar tarefas e de nomear pessoas e objetos (BIRKS; FLICKER, 2003).

Os fatores de risco mais relevante na DA são: genéticos, ambientais e a idade, sendo evidente a diferença entre duas formas de DA, uma com início tardio, denominada como a forma esporádica da Doença de Alzheimer (DAs), e outra caracterizada pelo início precoce, nomeada DA familiar (DAf) (KAR et al., 2004; SPIRES; HYMAN, 2005). A DAf está relacionada com anomalias nos genes: codificador da proteína (APP), presenilina (PS-1, PS-2) e relacionado à apolipoproteína E, especificamente ao alelo $\epsilon 4$ (BLENNOW et al., 2006; LEVY-LAHAD et al., 1995; SHERRINGTON et al., 1995). Portanto, a grande maioria dos pacientes que sofrem de DA é de origem esporádica, a qual tem como principal fator de risco a idade e está associada a uma série de anormalidades bioquímicas, moleculares e celulares no cérebro, incluindo aumento da ativação de genes e vias de sinalização de morte celular, comprometimento do metabolismo energético, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo crônico, doença cerebrovascular e comprometimento na resposta à insulina no encéfalo (DE LA MONTE et al., 2005; 2006).

1.1.1 Sinalização associada a DA e resistência à insulina no Sistema Nervoso

Apesar da principal teoria sobre a DA sugerir que o peptídeo βA inicia e contribui com a progressão da doença (hipótese amiloide; figura 1), diversas outras propostas têm surgido como possíveis causas da doença como, por exemplo: causas ambientais, estresse oxidativo, aumento da atividade de quinases, hiperfosforilação da *Tau*, disfunção mitocondrial, deficiência de fatores tróficos, alterações da homeostasia de Cálcio e alterações do metabolismo energético (SWERDLOW et al., 2010). Na hipótese amiloide, a deposição intracerebral de βA é a principal causa da DA, acarretando a morte neuronal e hiperfosforilação da *Tau*, e consequentemente a possíveis distúrbio no metabolismo de glicose neuronal e demência, como ponto final da doença. No entanto, essa hipótese tem sido modificada para acomodar novos achados, como por exemplo, na literatura já é bem elucidado que na fase inicial da DA há um hipometabolismo de glicose nas regiões cerebrais dos pacientes (MOSCONI et al., 2008), e também que a neurotoxicidade não é exercida somente por placas amiloides localizadas de forma extracelular, mas sim por formas oligoméricas fibrilares intracelulares de βA formadas anteriormente no decurso da doença (GILBERT, 2013). Diversos estudos têm sugerido uma cadeia alternativa de

causalidade para DA, denominada hipótese da privação de glicose cerebral, em que o ponto central é a diminuição da habilidade dos tecidos cerebrais de metabolizar a glicose, que inicia uma neurodegeneração, enquanto seguem o desenvolvimento de depósitos amiloides e os emaranhados neurofibrilares constituídos pela proteína *Tau* hiperfosforilada (GRIEB, 2016; STEEN et al., 2005; Figura 1).

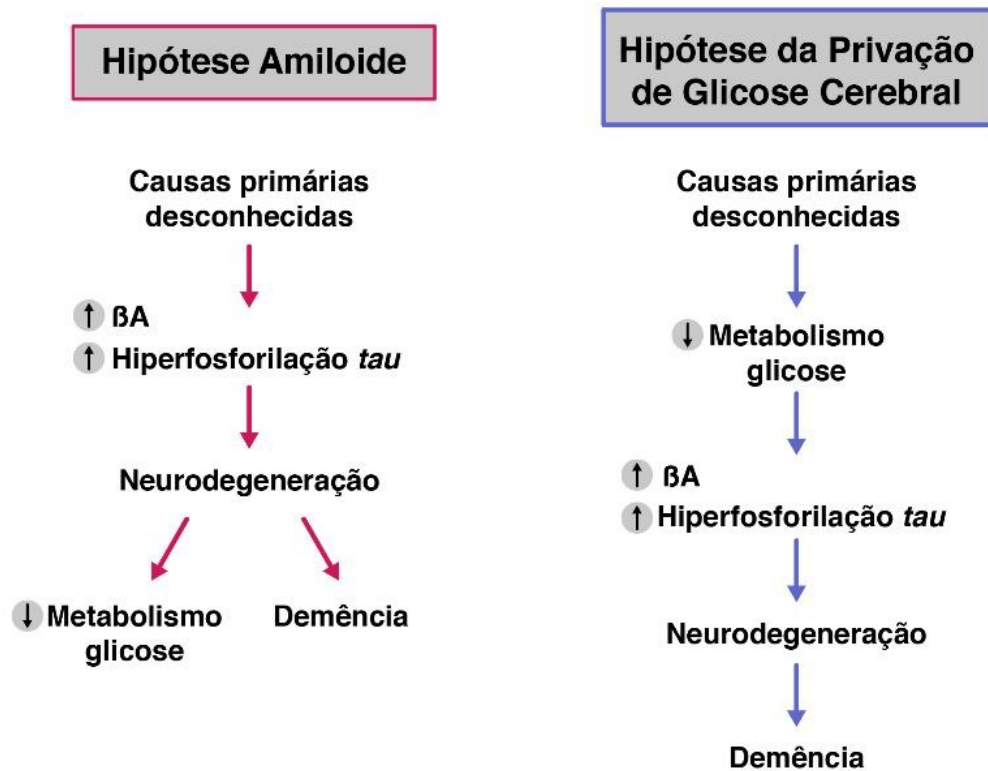


Figura 1-Esquemática sobre as Hipóteses da Doença de Alzheimer. Hipótese Amiloide e Hipótese da Privação de Glicose Cerebral. Modificado de Grieb, 2016.

O controle do metabolismo de glicose é fundamental para a fisiologia do cérebro, e qualquer perturbação nesse sistema pode desencadear doenças debilitantes do encéfalo (MERGENTHALER et al., 2013). O metabolismo de glicose é a principal fonte de energia e fornece combustível para a função fisiológica cerebral, através da geração de ATP, a base para a manutenção neuronal e celular, e para a produção de neurotransmissores (HOWARTH et al., 2012). O transporte e metabolismo de glicose estão relacionados com locais de regulação do fluxo sanguíneo, e também com a regulação da morte celular (KING; GOTTLIEB, 2009).

Embora as doenças neurodegenerativas não sejam classicamente relacionadas com distúrbios no metabolismo de glicose e defeitos nos mecanismos da bioenergética cerebral (HARRIS et al., 2012), estudos sugerem que a deficiência no metabolismo de glicose está

associada a neurodegeneração (MAJEWSKI et al., 2004; MERGENTHALER et al., 2012; VAUGHN; DESHMUKH, 2008). Por exemplo, na Doença de Parkinson (DP) os pacientes apresentam um hipometabolismo de glicose cortical acompanhado por um hipermetabolismo de glicose no globo pálido externo e, possivelmente, em outras estruturas subcorticais (BORGHAMMER et al., 2012). Da mesma maneira, pacientes com DA apresentam uma redução no metabolismo energético de glicose cerebral como um dos primeiros sinais da doença (KAPOGIANNIS; MATTSON, 2011).

Inicialmente, Hoyer (1998) descreveu que a principal perturbação bioquímica na DA esporádica é a queda no consumo cerebral de glicose. De fato, ao longo do tempo, diversos estudos em seres humanos e em modelos animais observaram que os distúrbios no metabolismo da glicose cerebral estão associados com a progressão da DA (KAPOGIANNIS; MATTSON, 2011). Além disso, alguns estudos sugerem que pacientes diabéticos possuem um risco maior de desenvolver DA (BIESELS; KAPPELLE, 2005; RIEDERER et al., 2017). Recentemente, um estudo demonstrou que pacientes com DM1 possuem uma alteração parcial dos biomarcadores da DA no fluido cérebro-espinhal, entre eles, a fosforilação da proteína *Tau* e o receptor de lipoproteína de baixa densidade - sLRP1 (OUWENS et al., 2014). O sLRP1 regula o efluxo de β A do cérebro para o sangue e é prejudicada em pacientes com DA. No entanto, os pacientes com DM1 apresentaram altos níveis de fosforilação da proteína *Tau* e de sLRP1 de forma semelhante à dos pacientes com DA (OUWENS et al., 2014; RAMANATHAN et al., 2015).

Além do mais, também foi observado que os cérebros de pacientes com DA exibem uma deficiência na sinalização de insulina, níveis alterados das proteínas da via de sinalização de insulina e, diminuição da capacidade de resposta à insulina (STANLEY et al. 2016; TALBOT et al., 2012; YARCHOAN et al., 2014). A insulina participa da regulação de diversas funções fisiológicas cerebrais como a homeostase energética, o comportamento da ingestão alimentar, aprendizagem e memória, desenvolvimento e sobrevivência neuronal, e na transmissão sináptica; portanto, a deficiência na resposta celular a insulina pode comprometer a atividade neuronal e desencadear distúrbios no Sistema Nervoso (PLUM et al., 2005; VAN DER HEIDE et al., 2006).

A sinalização intracelular da insulina nas células envolve duas vias de transdução: a via da quinase de fosfatidil-inositol 3 (PI3K) e a via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) que controlam a captação de glicose pelas células (JOHNSTON et al., 2003). A sinalização da insulina leva à ativação da PI3K e subsequentemente a ativação Akt ser 473, que por sua vez fosforila GSK3 β e GSK3 α em resíduos de serina (Ser) 9 e 21, respectivamente A

fosforilação da serina regulatória resulta na geração de um pseudo-substrato intramolecular, que bloqueia parte do site ativo impedindo a atividade enzimática da GSK3 (CAI et al., 2012; LIZCANO; ALESSI, 2002).

A desregulação da atividade da GSK3 está relacionada com o acúmulo de β A e hiperfosforilação da *Tau*. Ambas isoformas GSK3 β e GSK3 α induzem a hiperfosforilação da *Tau* em ambos os sítios de fosforilação (Serina e Tirosina), e conseqüentemente, a formação de emaranhados fibrilares. Além disso, a hiperfosforilação da *Tau* também pode induzir a ativação da GSK3 através de estímulos neuroinflamatórios, estresse oxidativo e apoptose produzida por essa proteína (ASUNI et al., 2006; CHO, JOHNSON 2003; ELDAR-FINKELMAN, 2002). O aumento da atividade da GSK3 também pode modular diretamente o processo de clivagem do APP, e aumento da atividade da α e β -secretases, resultando no acúmulo de β A e formação de placas senis (CAI et al., 2012; PHIEL et al., 2003). Embora o aumento da atividade GSK3 não seja a principal causa das demências, sabe-se que a elevação da sua atividade aumenta a produção de β A e, por sua vez, hiperfosforilação da *Tau* e degeneração neuronal. Além disso, GSK3 é a chave mediadora da apoptose e assim pode contribuir diretamente para a perda neuronal na DA (TURENN; PRICE, 2001).

Em suma, distúrbios das vias de sinalização da insulina podem gerar alterações no metabolismo de β A e na fosforilação da proteína *Tau* e, conseqüentemente, acarretar na DA. Deste modo, Siegfried Hoyer propôs a cerca de 20 anos atrás (HOYER, 1994) que a DAs está relacionada com um estado de deficiência e resistência à insulina no encéfalo (DE LA MONTE; WANDS, 2005; HOYER et al., 2004; SALKOVIC-PETRISIC et al., 2006). Posteriormente, diversos estudos apoiaram esse conceito e definiram que a DAs está associada com a redução da resposta à sinalização de insulina e a sua via de sinalização IR/PI3K no cérebro, e com um hipometabolismo cerebral de glicose (BARILAR et al., 2015; DE FELICE et al., 2014; KNEZOVIC et al., 2015). Estas alterações também foram encontradas na análise *post-mortem* de pacientes com DA (FROLICH et al., 1998; RIVERA et al., 2005; STANLEY et al. 2016; STEEN et al., 2005; TALBOT et al., 2012; YARCHOAN et al., 2014).

1.1.2 Modelo experimental da injeção intracerebroventricular (icv) de estreptozotocina (STZ)

Diante do contexto de alterações no metabolismo de glicose e na sinalização de insulina na DA, diversos grupos passaram a utilizar a injeção icv de STZ como um modelo experimental com características semelhantes à doença de Alzheimer. A STZ, é uma glicosamina, que induz um prejuízo cognitivo e alterações no cérebro que se assemelham as encontradas em pacientes

com DAs (KNEZOVIC et al., 2015; SALKOVIC-PETRISIC, HOYER 2007) como, por exemplo: diminuição da transmissão colinérgica (AGRAWAL et al., 2009; BIASIBETTI et al., 2017), estresse oxidativo (SHARMA, GUPTA 2002), neuroinflamação (BIASIBETTI et al., 2017; KRASKA et al., 2012), hiperfosforilação da *Tau*, alterações neurofibrilares precoces, e acúmulo de β A (OSMANOVIC-BARILAR et al., 2014; SALKOVIC-PETRISIC et al., 2006, 2013).

A STZ icv também gera uma deficiência à reposta a insulina no cérebro (AGRAWAL et al., 2011; HOYER et al., 2004; LESTER-COLL et al. 2006; OSMANOVIC-BARILAR et al., 2014) e reduz o metabolismo cerebral de glicose (HOYER et al., 1994; HOYER; LANNERT, 2007). Apesar de alterar o metabolismo encefálico, a STZ icv não altera os níveis basais de glicose na corrente sanguínea e não induz DM (SALKOVIC-PETRISIC et al., 2006). Dados anteriores do nosso laboratório mostraram que a STZ icv foi capaz de gerar efeitos negativos precoces sobre o desempenho cognitivo dos animais (memória operacional) 3 horas após a injeção da droga, que foram seguidos por processos degenerativos no hipocampo após 1 e 15 dias da injeção. O comprometimento cognitivo se acentuou ao longo do tempo e culminou com o aumento significativo dos níveis de β A e da proteína *Tau* após 30 dias da injeção (SANTOS et al., 2012). A injeção icv de STZ induz disfunções no sistema de sinalização da insulina no encéfalo, que é caracterizado pela diminuição da expressão do IR e da atividade da via de sinalização da PI3K/Akt, resultando no aumento da atividade da GSK3 e hiperfosforilação da *Tau* (AGRAWAL et al., 2011; LESTER-COLL et al., 2006; OSMANOVIC-BARILAR et al., 2014; SALKOVIC-PETRISIC; HOYER, 2007; SELKOE, 2001; SHARMA; GUPTA, 2002; SONG, 2014).

A administração periférica da STZ é utilizada como um modelo experimental de DM, já que a STZ é seletivamente tóxica às células produtoras/secretoras de insulina (SZKUDELSKI, 2001). A STZ entra na célula como um substrato seletivo para o transportador de glicose 2 (GLUT2), que está altamente concentrado na membrana das células β pancreáticas (SZKUDELSKI, 2001), e induz a morte celular por inibição da enzima O-GlcNAcase, e acúmulo de proteínas glicosiladas; e também através da metilação do DNA, ativação da poli ADP-ribosilação e diminuição dos níveis de ATP (KAMAT et al., 2015). Além disso, a STZ libera óxido nítrico (NO), induzindo um estresse nitrosativo/oxidativo com a geração de radicais livres e peróxido de hidrogênio (SZKUDELSKI, 2001). Adicionalmente, os experimentos de Rajasekar e colaboradores (2014) mostraram que a citotoxicidade da STZ em células de astrocitoma de ratos induziu a liberação de NO e a geração dose-dependente de espécies reativas oxidativas.

Já em relação ao mecanismo de toxicidade da STZ no cérebro tem sido proposto que a injeção icv de STZ danifica diretamente a sinalização do IR e, assim, aumenta a dessensibilização desse receptor (GRIEB, 2016; GRÜNBLATT et al., 2007). Sabe-se que a STZ pode ser transportada para dentro da membrana pelo GLUT2, transportador de glicose presente no cérebro (ARLUISON et al., 2004; BRANT et al., 1993; KNEZOVIC et al., 2015; WANG; GLEICHMANN, 1995, 1998). Após a entrada na célula, a STZ inibe a sinalização do IR e, assim, inibe também as proteínas PI3K/AKT, e aumenta a atividade da GSK3 β , o que facilita a acumulação de β A e a hiperfosforilação da *Tau*. O acúmulo de β A promove a formação da placa senil e a hiperfosforilação da *Tau* promove a formação de emaranhados neurofibrilares. Esses processos anormais causam degeneração da sinapse e, portanto, morte neuronal (Figura 2). Além disso, a STZ icv também é capaz de diminuir a expressão dos transportadores de glicose 1 e 3 (GLUT 1 e 3) prejudicando a entrada de glicose na célula (DENG et al., 2009)

Resumidamente, o mecanismo intracelular de toxicidade da STZ engloba a metilação de bases nitrogenadas do DNA, liberação de NO, inibição da enzima hidrolase O-GlcNAcase, e danos no IR (KAMAT et al., 2015). Essas alterações causam neurodegeneração, neuroinflamação, deposição de β A, hiperfosforilação da proteína *Tau*, danos à transdução do sinal de insulina, prejuízo no metabolismo de glicose, estresse oxidativo e perda de memória, culminando com sintomas patológicos encontrados na DA (HOYER; LANNERT, 2007; SHARMA; GUPTA, 2002).

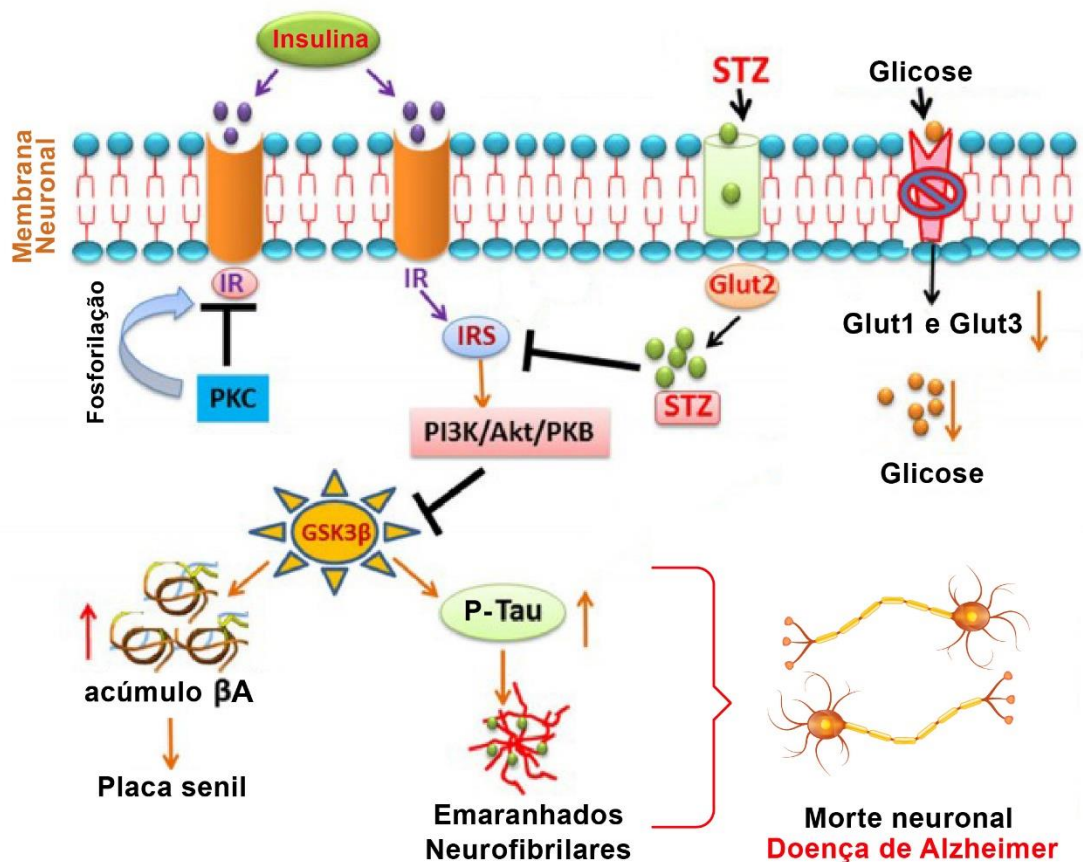


Figura 2- Mecanismo de neurotoxicidade induzida pela STZ e a patologia DA. Existe um transportador de glicose na membrana que facilita a entrada da STZ, o GLUT2. Após a ingestão de STZ nas células, STZ inibe a sinalização do receptor de insulina (IR) e, portanto, PI3K/AKT. A inibição de PI3K e AKT, inibe a GSK-3β, porém aumenta sua atividade, o que facilita para a acumulação de βA e a hiperfosforilação da Tau. A acumulação de βA promove a formação de placa senil, e a hiperfosforilação de Tau promove a formação de emaranhados neurofibrilares, característica da DA. Por outro lado, as proteínas quinases B/C também inibem o receptor de insulina (IR) pela sua hiperfosforilação e dificultam a função normal da insulina nos neurônios. A STZ também reduz a expressão dos transportadores de glicose GLUT 1 e 3, prejudicando a entrada de glicose na célula (modificado de Kamat et al., 2015)

1.2 Sistema Canabinoide

A *Cannabis sativa* vem sendo utilizada como medicamento desde antes da Era Cristã na Ásia (MIKURIYA, 1969). A introdução da *Cannabis* na Medicina Ocidental ocorreu em meados do século XIX, mas foi a partir de 1965, que houve um aumento do interesse científico pela planta devido à identificação da estrutura química dos componentes da *Cannabis*, como por exemplo, o Δ9-tetrahidrocannabinol (Δ9-THC) que foi isolado e identificado por Yechiel Gaoni e Raphael Mechoulam (1964). Além disso, a descrição dos receptores canabinoides e a identificação de um sistema canabinoide endógeno no cérebro, classificado como sistema

endocanabinoide, também proporcionou mais avanços nas pesquisas científicas (ZUARDI et al., 2002).

O sistema endocanabinoide é formado pelos seus ligantes endógenos, anandamida e 2-araquidonoil glicerol (2-AG), que são moléculas lipídicas e mensageiros atípicos que atuam em um sistema composto por dois receptores CB1 e CB2, acoplados a uma proteína Gi/o; e pelas enzimas responsáveis pela síntese e degradação dos mesmos, além da via de sinalização intracelular regulada pelos endocanabinoides, e também pelo sistema de transporte (LU, MACKIE, 2016). No caso do sistema nervoso os endocanabinoides são sintetizados sob demanda principalmente por neurônios pós-sinápticos após o influxo de cálcio e a subsequente ativação das fosfolipases (fosfolipase D, no caso da anandamida, e diacilglicerol lipase, no caso do 2-AG), que convertem os fosfolipídios em endocanabinoides (EGERTOVÁ, 1998). Esses mensageiros atuam como sinalizadores retrógrados, se ligando aos receptores, principalmente no CB1, presentes nos neurônios pré-sinápticos (SAITO et al., 2010). O resultado dessa ligação é uma diminuição do influxo de cálcio e aumento do efluxo de potássio nos terminais axônicos e, dessa forma, redução da liberação dos neurotransmissores clássicos, glutamato e GABA; e supressão na liberação de outros neurotransmissor (KATONA, FREUND, 2012; Figura 3).

Os endocanabinoides são rapidamente recapturados por uma molécula transportadora de membrana, o transportador de anandamida da membrana celular (AMT), que leva a anandamida para dentro das células para a degradação enzimática intracelular realizada pela enzima hidrolase amida de ácido graxo (FAAH). O AMT também transporta o 2-AG que em seguida sofre a degradação enzimática intracelular pela monoacilglicerol lipase (MGL) ou pela FAAH (DI MARZO et al., 2015; FRIDE; SHOHAMI, 2002).

A ligação do endocanabinoide ao receptor também influencia vias de sinalização intracelulares, inibindo a adenilil ciclase e, portanto, diminuindo os níveis de AMP cíclico (AMPC) e da proteína quinase A (PKA), ativando proteínas quinases ativadas por mitógeno (MAPKs), envolvida na regulação da proliferação e diferenciação celular, como as vias da quinase regulada por sinal extracelular (ERK), quinase c-Jun N-terminal (JNK) e p38 (HOWLETT et al., 2002; IANNOTTI et al., 2016; JEAN-GILLES et al., 2010), e também ativação da via de sinalização da PI3K/Akt (MOLINA-HOLGADO et al., 2002). Além disso, as proteínas ERK e Akt podem modular os mecanismos de apoptose através das proteínas da família Bcl-2, na manutenção do equilíbrio entre as proteínas pró-apoptóticas (Bad e BAX), e anti apoptóticas, Bcl-2 e Bcl-xl (DURONIO, 2008; PILCHOVA et al., 2015).

Contudo, a sinalização do sistema endocanabinoide participa de numerosos processos fisiológicos centrais e periféricos de extrema importância, tais como : regulação do apetite e da

ingestão alimentar, sensação de dor, transmissão sináptica, nocicepção, controle motor, memória e aprendizado, desenvolvimento neuronal, inflamação, liberação e ação hormonal, sensibilidade a insulina, função cardiovascular, respiratória e reprodutiva, na modulação do sistema imune, na formação óssea, no metabolismo energético, na neuroproteção, e nas funções celular como arquitetura celular, proliferação, motilidade, adesão e apoptose (LIGRESTI et al., 2016; MACARRONE et al., 2015).

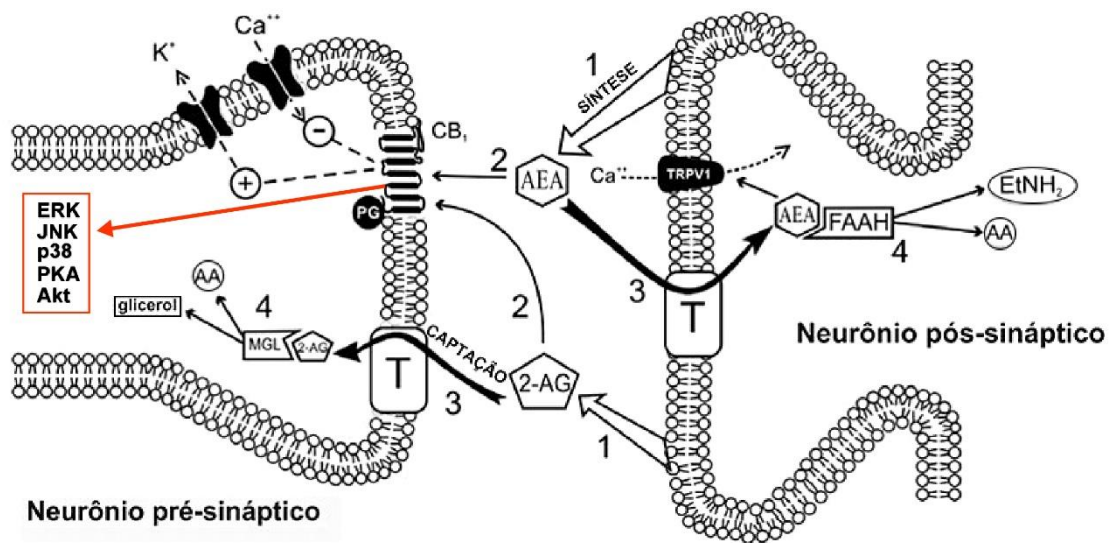


Figura 3 - Representação da ação dos endocanabinoides (ECS). Os endocanabinoides são sintetizados e liberados a partir da membrana dos neurônios pós-sinápticos após o influxo de cálcio (1). ECS ativam os receptores pré-sinápticos CB1 e restringem a atividade neural (2). A AEA e 2-AG são removidas da fenda sináptica (3), e internalizadas para degradação enzimática pela FAAH e pela MGL (4). AEA também pode acoplar-se ao TRPV1 (modificado de Saito et al., 2010).

1.2.1 Receptores Canabinoides

O primeiro receptor canabinoide (CB1) foi identificado e posteriormente clonado por Matsuda e colaboradores em 1990. O segundo receptor canabinoide, nomeado de CB2 foi identificado pela técnica de clonagem, sequenciamento e modelagem molecular por homologia, revelou-se bastante diferente do CB1 em relação a sequência de aminoácidos e distribuição em tecidos de mamíferos (MUNRO et al., 1993). Ambos receptores possuem sete domínios transmembrana, um domínio amino-terminal extracelular e um domínio carboxila-terminal intracelular. E são acoplados a proteínas G principalmente do tipo inibitória Gi/o (IANNOTTI et al., 2016).

Inicialmente, o receptor CB1 foi localizado predominantemente no sistema nervoso central (SNC) enquanto o receptor CB2 foi localizado nas células e nos tecidos periféricos

derivados do sistema imune (AMERI et al., 1999). No entanto, posteriormente o receptor CB1 foi identificado em vários tecidos periféricos, tais como o sistema cardiovascular, reprodutivo e no trato gastrointestinal (CROCI et al., 1998; PERTWEE, 1997; 2001). Da mesma maneira, o receptor CB2 também foi detectado no SNC em células gliais (ASHTON et al., 2006; MOLINA-HOLGADO et al., 2002) e em neurônios (GONG et al., 2006). Além desses dois receptores, a anandamida também pode se ligar a outros receptores tais como o TRPV1 (receptor de potencial transiente vaniloide tipo 1), o TASK-1 (canal para potássio), o PPAR gama (receptores ativados por proliferador de peroxissoma) e outros receptores não-cannabinoides acoplados à proteína G que ainda não foram identificados (LUTZ, 2002; MACKIE, 2007; VAN DER STELT; DI MARZO, 2005; WANG, UEDA, 2009). Além disso, a hemopressina, um peptídeo derivado da cadeia α -1 da hemoglobina de mamíferos, também é capaz de atuar como agonista inverso do receptor CB1 tanto *in vitro* como *in vivo*. A hemopressina possui atividades terapêuticas promissoras em testes pré-clínicos, como efeito analgésico, hipotensor e indutor de saciedade (DALE et al., 2005; DODD et al., 2010; HEIMANN et al., 2007; RIOLI et al., 2003).

O receptor CB1 é considerado o receptor metabotrópico mais abundante no cérebro, encontrado em maiores densidades, nos núcleos da base, no cerebelo, no hipocampo, no giro denteado e no córtex (HERKENHAM et al., 1991; KANO et al., 2009; MAILLEUX; VANDERHAEGHEN, 1992). Além disso, estão presentes nos astrócitos (BOUABOULA et al., 1995;), microglia (WAKSMAN et al., 1999; WALTER et al., 2003), e oligodendrócitos (MOLINA-HOLGADO et al., 2002), atuando através das modulações do comportamento e da plasticidade sináptica no hipocampo por meio das funções de aprendizagem e memória, e também na ativação microglial (MECHA et al., 2015; METNA-LAURENT et al., 2015; OLIVEIRA DA CRUZ et al., 2016). Esses receptores podem controlar em amplo espectro condições fisiológicas e patológicas, incluindo o desenvolvimento do cérebro, aprendizagem e memória, comportamento motor, regulação do apetite, temperatura corporal, percepção da dor, inflamação, e estão envolvidos com vários distúrbios psiquiátricos e neurológicos (HEIFETS; CASTILLO, 2009; KATONA; FREUND, 2012; MECHOULAM; PARKER, 2013).

Em relação ao receptor CB2, também tem se observado a presença desses receptores em células microgliais e seu importante efeito imunomodulatório. Walter e colaboradores (2004) observaram que os receptores CB2 podem modular a migração de células da microglia, um processo inicial na ativação microglial como uma resposta inflamatória do cérebro. Essa ativação pode desencadear uma regulação positiva da expressão do receptor CB2 (CARLISLE et al., 2002). É importante notar que os receptores CB2 também podem ser expressos por uma

população limitada de células microgliais no cérebro normal e saudável, como por exemplo, em células microgliais perivasculares, que desempenham um papel fundamental em processos infecciosos que afetam o SNC (WILLIAMS et al., 2001). Assim, muitos estudos mostraram que a ativação do receptor CB2 leva a uma miríade de alterações na produção de substâncias relacionadas com a inflamação (GRUNDY et al., 2001).

1.2.2 Sistema Canabinoide e Processos Neurodegenerativos

Na literatura têm sido descrito o importante papel dos endocanabinoides como mensageiros sinápticos de forma retrógrada, que impedem o desenvolvimento da atividade neuronal excessiva no sistema nervoso central, através da modulação das vias de sobrevivência celular (VAUGHAN; CHRISTIE, 2005). Neste contexto, o sistema canabinoide tem sido associado com processos neurodegenerativos e neuroinflamatórios, e vários estudos têm demonstrado a participação de endo e exocanabinoides e dos receptores CB1 e CB2 tanto em modelos *in vivo* como *in vitro* de neurotoxicidade (FERNANDEZ-RUIZ et al., 2000; GRUNDY et al., 2001). Em geral, estes estudos sugerem uma função neuroprotetora do sistema canabinoide em doenças neurodegenerativas crônicas tais como a doença de Alzheimer (DA), doença de Huntington (DH), Doença de Parkinson (DP), esclerose lateral amiotrófica (ALS) e esclerose múltipla (FERNÁNDEZ-RUIZ et al., 2008;. MICALE et al., 2007).

Diversos estudos *in vitro* têm demonstrado o efeito neuroprotetor dos compostos canabinoides mediado pelo receptor CB1 (ABOOD et al., 2001; GILBERT et al., 2007; KARANIAN et al., 2005) ou não mediado (CHEN et al., 2005; MARSICANO et al., 2002), ou mediado pelos receptores CB1 e CB2 (FERNÁNDEZ-LÓPEZ et al., 2006; SKAPER et al., 1996) em diversos modelos de neurotoxicidade (hipóxia e privação de glicose, 6-hidroxi-dopamina, isquemia e estresse oxidativo). Dados anteriores do nosso grupo mostraram uma neuroproteção exercida pelos agonistas canabinoides, metanandamida e hidrato de araquidonil-2'-cloroetilamida (ACEA), em um modelo de morte celular induzida pelos insultos neurotóxico (6-hidroxi-dopamina; 6-OHDA), inflamatório (Lipopolissacarídeo; LPS), estímulo oxidativo (peróxido de hidrogênio; H₂O₂) e pelo estresse de retículo endoplasmático em uma linhagem de neuroblastoma (AUAD, 2006; BATINGA et al., 2016; VRECHI, 2016). O mecanismo de neuroproteção exercido pela ACEA está relacionado com a modulação da via de sinalização de estresse de retículo (Elf2- α /CHOP/caspase-12); de sobrevivência p44/42 MAPK, ERK1/2; e também por meio da redução da expressão de espécies reativas de oxigênio (ROS) e da inibição da expressão da proteína caspase 3 (BATINGA et al., 2016; VRECHI, 2016).

Outros estudos do nosso laboratório mostraram ainda, alterações na expressão de CB1 nos núcleos da base em diferentes períodos após a injeção intraestriatal da neurotoxina 6-OHDA em ratos, utilizada para o desenvolvimento de um modelo experimental da DP (CHAVES-KIRSTEN et al., 2013).

Especificamente em relação a DA, dados obtidos de análises *post-mortem* do cérebro de pacientes com DA, demonstraram que há uma regulação positiva da enzima de metabolização dos endocanabinoides, a FAAH, bem como alterações na expressão do receptor CB2 e seu acoplamento à proteína G em astrócitos associados a placas senis (BENITO et al., 2003). Outros estudos observaram o aumento da expressão do receptor CB1 no córtex pré-frontal e no hipocampo no início da DA, e depois uma diminuição da expressão nos estágios mais avançados da DA (FARKAS et al, 2012; MANUEL et al., 2014). O padrão de modificação do receptor CB1 sugere uma hiperatividade inicial do sistema endocanabinoide em estágios iniciais de DA, indicando uma tentativa de compensar o comprometimento sináptico inicial, que pode ser superado depois pela progressão da doença. Estes resultados sugerem que a estimulação inicial do CB1 pode ter uma relevância terapêutica (MANUEL et al., 2014).

Milton (2002) relatou efeitos protetores dos endocanabinoides na toxicidade produzida pelo peptídeo β A. Observou-se que a anandamida (AEA) e o 2-araquidonoil gliceril éter (2-AGE) são inibidores potentes da citotoxicidade desencadeada pelo peptídeo β A em células humanas do sistema nervoso (NTERA-2-cl-D1), e esses efeitos foram exercidos através de um mecanismo dependente do receptor CB1, mediado pela ativação da MAPK. Outros estudos reportaram o efeito neuroprotetor do canabidiol após a exposição de células neuronais PC12 ao peptídeo β A. Essa ação do canabidiol foi provocada por uma combinação de mecanismos antioxidantes e anti apoptóticos, através da modulação da via Wnt/ β -catenina, que inibiu a p-GSK3 β e conseqüentemente diminuiu a hiperfosforilação da *Tau*, e também por meio da inibição das formas fosforiladas da p38, da ativação do fator nuclear kappa B (NF-kB), além da diminuição da iNOS e da liberação de NO (ESPOSITO et al., 2001; 2006 a,b).

Diversos estudos têm demonstrado que os canabinoides protegem as células neuronais contra a exposição ao peptídeo β A atuando nos principais receptores CB e nas vias intra e extracelular, incluindo a capacidade antioxidante de alguns ligantes (IUVONE et al., 2004; KARL et al., 2012; MILTON, 2002). Parte da ação neuroprotetora dos canabinoides também pode ser o resultado da ativação das vias anti apoptóticas em resposta ao estresse oxidativo (MILTON, 2002; MNICH et al., 2010). Haghani e colaboradores (2012) observaram que após a injeção do peptídeo β A no córtex frontal, os animais apresentaram um prejuízo nas tarefas de aprendizado e memória, aumento da Caspase 3 no hipocampo, e diminuição da taxa de disparo

e modificação nos padrões de disparo dos neurônios piramidais do hipocampo para um parâmetro irregular. O tratamento intraperitoneal com o agonista seletivo do receptor CB1, ACEA, restaurou a função de memória normal e a intrínseca, reverteu os níveis de caspase-3 e ainda restaurou o disparo neuronal normal.

Estudos *in vitro* têm acrescentado características importantes ao papel do sistema endocanabinoide na DA, em particular, um papel proeminente para os receptores CB2. A neuroproteção exercida pelo CB2 parece estar relacionada com o recrutamento, ativação e migração de células microgliais para os locais de lesão (ELJASCHEWITSCH, et al., 2006; FERNÁNDEZ-RUIZ et al., 2007) e ativação de vias de sobrevivência celular e inativação de vias pró-apoptóticas (CARRACEDO, 2006; MOLINA-HOLGADO et al., 2006; PALAZUELOS et al., 2006; SAMSON et al., 2003; SANCHEZ et al., 2001). Estudos demonstraram que os agonistas do receptor CB2 (HU-210, JWH-015 e JWH-133) bloquearam a ativação microglial induzida pelo peptídeo β A em cultura primária, avaliada através da atividade mitocondrial, da morfologia celular, e diminuição da liberação do fator de necrose tumoral alpha (TNF- α). Em conjunto, esses dados reforçam a importância da participação do receptor CB2 nas respostas imunes e inflamatórias do cérebro, e sugerem que o receptor CB2 pode representar uma ferramenta farmacológica na proteção neuronal contra uma variedade de processos neurodegenerativos agudos e crônicos (EHRHART et al., 2005; RAMIREZ et al., 2005).

A capacidade do sistema canabinoide de deter ou atrasar os danos cerebrais em diferentes doenças neurodegenerativas, no entanto, ainda não é bem elucidada. Os dados sugerem, de modo geral, que o efeito neuroprotetor dos canabinoides ocorre devido à interferência com vários mecanismos celulares e moleculares, incluindo excitotoxicidade, estresse oxidativo, apoptose e inflamação (GUZMAN, 2003; WALTER; STELLA, 2004). Sabe-se que parte da ação neuroprotetora dos canabinoides pode ser através da ativação das vias anti apoptóticas (MILTON, 2002; MNICH et al., 2010). Portanto, o presente trabalho visa elucidar o efeito neuroprotetor do agonista seletivo do receptor CB1, ACEA, em relação aos mecanismos envolvidos no prejuízo da via de sinalização da insulina desencadeado pela STZ. A hipótese é que a ativação do CB1 possa modular as vias de sinalização que foram prejudicadas pela STZ, ou seja, a ativação do CB1 pode ativar as vias da MAPK/ERK que interagem com a via da PI3K/Akt e com as proteínas associadas à morte celular (Bad, BAX e Bcl-2). Portanto, há a possibilidade que o ACEA atue como neuroprotetor através da modulação da atividade da GSK3, via interação da sinalização da ERK e PI3K/Akt; e também pela

regulação da homeostase entre as proteínas anti e pró-apoptóticas (IANNOTTI et al., 2016; Figura 4).

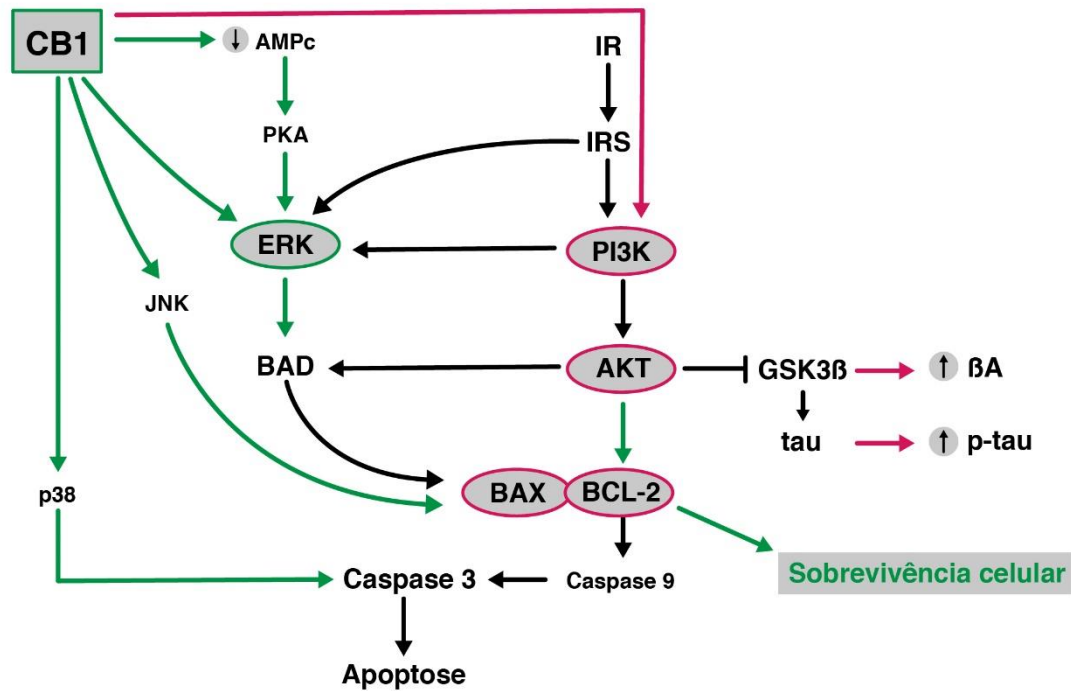


Figura 4 - Crosstalk entre via de sinalização intracelular dos receptores CB1 e IR. O receptor CB1 pode ativar a via da ERK, JNK e p38, e conseqüentemente ativar as proteínas relacionadas com morte e sobrevivência celular (Bcl-xl, Bcl-2, Bad e BAX). A via IR/PI3K pode modular a atividade da ERK e da GSK3, e das proteínas relacionadas com morte e sobrevivência celular. Portanto, o *crosstalk* da via de sinalização do CB1 e do IR, é através da modulação da atividade das proteínas ERK e Akt.

CONCLUSÃO

Em conclusão, a estreptozotocina foi capaz de induzir uma deficiência na resposta à insulina na linhagem de neuroblastoma, e no modelo *in vivo* gerou um prejuízo cognitivo nos animais e uma variação temporal das proteínas da sinalização de insulina e do sistema canabinoide no hipocampo. Foi possível comprovar que a estreptozotocina causa uma resistência insulínica na linhagem de neuroblastoma. O modelo da injeção intracerebroventricular da estreptozotocina demonstrou ser um bom modelo experimental para avaliar as alterações moleculares encontradas na Doença de Alzheimer esporádica.

O tratamento com ACEA reverteu o prejuízo cognitivo e modificou algumas alterações proteicas da via de sinalização da insulina ocasionada pela estreptozotocina, especialmente a atividade das proteínas relacionadas com a sobrevivência celular. Há uma participação do sistema canabinoide na sobrevivência celular, com o envolvimento do receptor de CB1, que ocorreu através da modulação da homeostase entre as proteínas anti-apoptótica e pró-apoptóticas, sugerindo uma participação deste sistema em processos neurodegenerativos, como neuroprotetor.

REFERÊNCIAS*

- ABOOD, M.E.; RIZVI, G.; SALLAPUDI, N.; MCALLISTER, S.D. Activation of the CB1 cannabinoid receptor protects cultured mouse spinal neurons against excitotoxicity. **Neuroscience Letters**, v. 309, p. 197-201, 2001.
- AGRAWAL, R.; TYAGI E, SHUKLA, R.; NATH, C. Insulin receptor signaling in rat hippocampus: a study in STZ (ICV) induced memory deficit model. **European Neuropsychopharmacology**, v. 21, p. 261–273, 2011.
- AHMAD, F.; NIDADAVOLU, P.; DURGADOSS, L.; RAVINDRANATH, V. Critical cysteines in Akt1 regulate its activity and proteasomal degradation: Implications in neurodegenerative diseases. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 14, 2014.
- ALMEIDA, O. P. Biologia molecular da doença de Alzheimer: uma luz no fim do túnel? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 43, n. 1, 1997.
- AMERI, A. The effects of cannabinoids on the brain. **Progress in Neurobiology**, v. 58, p. 315-348, 1999.
- ASCHER-SVANUM, H.; CHEN, Y.F.; HAKE, A.; KAHLE-WROBLESKI, K.; SCHUSTER, D.; KENDALL, D.; HEINE, R.J. Cognitive and functional decline in patients with mild alzheimer dementia with or without comorbid diabetes. **Clinical Therapeutics**, v. 37, n. 6, p. 1195–1205, 2015.
- ASHTON, J.C.; FRIBERG, D.; DARLINGTON, C.L. Smith Expression of the cannabinoid CB2 receptor in the rat cerebellum: an immunohistochemical study. **Neuroscience Letters**, v. 396, p. 113-116, 2006.
- ASO, E.; PALOMER, E.; JUVÉS, S.; MALDONADO, R.; MUÑOZ, F. J.; FERRER, I. CB1 agonist ACEA protects neurons and reduces the cognitive impairment of A β PP/PS1 mice. **Journal of Alzheimers Disease**, v. 30, p. 439–459, 2012.
- ASUNI, A. A.; HOOPER, C.; REYNOLDS, C. H.; LOVESTONE S.; ANDERTON B. H.; KILLICK R. GSK3 α exhibits beta-catenin and tau directed kinase activities that are modulated by Wnt. **European Journal of Neuroscience**, v. 24, p. 3387–3392, 2006.
- ARLUISON, M.; QUIGNON, M.; THORENS, B.; LELOUP, C.; PENICAUD, L. Immunocytochemical localization of the glucose trans- porter 2 (GLUT2) in the adult rat brain. II. Electron microscopic study. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, v. 28, p. 137–146, 2004.
- AUAD, L. G. **A metanandamida, um agonista canabinóide, protege a linhagem de neuroblastoma neuro 2A da morte celular induzida por peróxido de hidrogênio**. 2012. 57f. Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.
- BAHAEDDIN, Z.; YANS, A.; KHODAGHOLI, F.; HAJIMEHDIPOOR, H.; SAHRANAVARD, S. Hazelnut and neuroprotection: Improved memory and hindered anxiety in response to intra-hippocampal A β injection. **Nutritional Neuroscience**, v. 20, n. 6, p. 317-326, 2016.
- BATINGA, H., ZUNIGA-HERTZ, J. P.; TORRÃO, A.S. Cannabinoid receptor ligands prevent dopaminergic neurons death induced by neurotoxic, inflammatory and oxidative stimuli in vitro. **Journal of Biomedical Sciences**, p. 1–9, 2016.
- BRANT, A. M.; JESS, T. J.; MILLIGAN, G.; BROWN, C. M.; GOULD, G. W. Immunological analysis of glucose transporters expressed in different regions of the rat brain and central nervous system. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 192, p. 1297–1302, 1993.
- BLENNOW, K.; LEON, M. J. DE; ZETTERBERG, H. Alzheimer's disease. **Lancet**, v. 368, p. 387–403, 2006.
- BENITO, C. et al. Cannabinoid CB2 receptors and Fatty Acid Amide Hydrolase Are Selectively Overexpressed in Neuritic Plaque-Associated Glia in Alzheimer's Disease Brains. **The Journal of Neuroscience**, v. 23, n. 35, p. 11136 –11141, 2003.

*De acordo com: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

BENITO, C.; ROMERO, J.P.; TOLÓN, R.M.; CLEMENTE, D.; DOCAGNE, F.; HILLARD, C.J.; GUAZA, C.; ROMERO, J. Cannabinoid CB1 and CB2 receptors and fatty acid amide hydrolase are specific markers of plaque-associated cells in human multiple sclerosis. **The Journal of Neuroscience**, v. 27, p. 2396-2402, 2007.

BENITO, C. et al. β -Amyloid exacerbates inflammation in astrocytes lacking fatty acid amide hydrolase through a mechanism involving PPAR- α , PPAR- γ and TRPV1, but not CB1 or CB2 receptors. **British Journal of Pharmacology**, v. 166, p. 1474–1489, 2012.

BIASIBETTI, R. et al. Hippocampal changes in STZ-model of Alzheimer's disease are dependent on sex. **Behavioural Brain Research**, v. 316, p. 205-214, 2017.

BIESSELS, G. J.; KAPPELLE, L. J. Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology? **Biochemical Society Transactions**, v. 33, p. 1041-1044, 2005.

BIRKS, J.; FLICKER, L. Selegiline for Alzheimer's disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2003.

BISWAS, J.; GOSWAMI, P.; GUPTA, S.; JOSHI, N.; NATH, C.; SINGH, S. Streptozotocin Induced Neurotoxicity Involves Alzheimer's Related Pathological Markers: a Study on N2A Cells. **Molecular Neurobiology**, v. 27, n. 3, 2015.

BLÁZQUEZ, C. et al. The CB1 cannabinoid receptor signals striatal neuroprotection via a PI3K/Akt/mTORC1/BDNF pathway. **Cell Death and Differentiation**, v. 22, p. 1618–1629, 2015.

BLOKLAND, A.; JOLLES, J. Behavioral and biochemical effects of an ICV injection of streptozotocin in old Lewis rats. **Pharmacology Biochemistry & Behavior**, v. 47, p. 833–837, 1994.

BORGHAMMER, P. et al. Glucose metabolism in small subcortical structures in Parkinson's disease. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 125, p. 303–310, 2012.

BOUABOULA, M. et al. Activation of mitogen-activated protein kinases by stimulation of the central cannabinoid receptor CB1. **Biochemical Journal**, v. 312, p. 637–641, 1995.

BOZULIC, L.; HEMMINGS, B.A. PIKKing on PKB: regulation of PKB activity by phosphorylation. **Current Opinion in Cell Biology**, v. 21, p. 256-261, 2009.

BRITTO, L.; TORRÃO, A. S.; HAMASSAKI-BRITTO, D. E.; MPODOZIS, J.; KEYSER, K. T.; LINDSTROM, J. M.; KARTEN, H. J. Effects Of Retinal Lesions Upon The Distribution Of Nicotinic Acetylcholine Receptor Subunits In The Chick Visual System. **Journal of comparative neurology**, v. 350, p. 473-484, 1994.

BRUNET, A.; DATTA, S.R.; GREENBERG, M.E. Transcription-dependent and -independent control of neuronal survival by the PI3K-Akt signaling pathway. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 11, p. 297-305, 2001.

BUCKMASTER, C.A.; EICHENBAUM, H.; AMARAL, D.G.; SUZUKI, W.A.; RAPP, P.R. Entorhinal cortex lesions disrupt the relational organization of memory in monkeys. **Journal of Neuroscience**, v. 24, p. 9811–9825, 2004.

CAI, Z.; ZHAO, Y.; ZHAO, B. Roles of Glycogen Synthase Kinase 3 in Alzheimer's Disease. **Current Alzheimer Research**, v. 9, p. 864–879, 2012.

CALDERÓN, F.H. et al. PC12 and neuro 2a cells have different susceptibilities to acetylcholinesterase-amyloid complexes, amyloid25-35 fragment, glutamate, and hydrogen peroxide. **Journal of Neuroscience Research**, v. 56, n. 6, p. 620-31, 1999.

CALTANA, L.M.; HEIMRICH, B.; BRUSCO, A. Further Evidence for the Neuroplastic Role of Cannabinoids: A Study in Organotypic Hippocampal Slice Cultures. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 56, p. 773-781, 2015.

CANTLEY, L.C. The Phosphoinositide 3-Kinase Pathway. **Science**, v. 296, p. 1655-1660, 2002.

- CARLISLE, S.J.; MARCIANO-CABRAL, F. STAAB; A.; LUDWICK, C.; CABRAL, G.A. Differential expression of the CB2 cannabinoid receptor by rodent macrophages and macrophage-like cells in relation to cell activation. **International Immunopharmacology**, v. 2, n. 1, p. 69-82, 2002.
- CARRACEDO, A. The stress-regulated protein p38 mediates cannabinoid-induced apoptosis of tumor cells. **Cancer Cell**, v. 9, p. 301–312, 2006.
- CHAVES, G.P.; NOGUEIRA, T.C.A.; BRITTO, L.R.G.; BORDIN, S.; TORRÃO, A. S. Retinal removal up-regulates cannabinoid CB1 receptors in the chick optic tectum. **Journal of Neuroscience Research**, v. 86, p. 1626-1634, 2008.
- CHAVES-KIRSTEN, G. P. et al. Temporal changes of CB1 cannabinoid receptor in the basal ganglia as a possible structure-specific plasticity process in 6-OHDA lesioned rats. **PLoS One**, v. 8, n. 10, 2013.
- CHEN, Q.; SURMEIER, D. J.; REINER, A. NMDA and non-NMDA receptor mediated excitotoxicity are potentiated in cultured striatal neurons by prior chronic depolarization. **Experimental Neurology**, v. 159, n. 1, p. 283–296, 1999.
- CHEN, J.; LEE, C.T.; ERRICO, S.; DENG, X.; CADET, J.L.; FREED, W.J. Protective effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol against N-methyl-d-aspartate-induced AF5 cell death. **Molecular Brain Research**, v. 134, n. 2, p. 215-225; 2005.
- CHO, J. H.; JOHNSON G. V. Glycogen synthase kinase 3beta phosphorylates tau at both primed and unprimed sites. Differential impact on microtubule binding. **Journal of biological chemistry**, v. 278, p. 187–193, 2003.
- CLARK, R.E.; ZOLA, S.M.; SQUIRE, L.R. Impaired recognition memory in rats after damage to the hippocampus. **Journal of Neuroscience**, v. 20, p. 8853–8860, 2000.
- CORREIA, S. et al. Metformin protects the brain against the oxidative imbalance promoted by type 2 diabetes. **Medicinal Chemistry**, v. 4, p. 358-364, 2008.
- CRAVATT, B. F. et al. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amide. **Nature**, v. 384, p. 83–87, 1996.
- CRAVATT, B.F. et al. Supersensitivity to anandamide and enhanced endogenous cannabinoid signaling in mice lacking fatty acid amide hydrolase. **Proceedings of the National Academy of Sciences of USA**, v. 98, p. 9371–9376, 2001.
- CROCI, T. et al. *In vitro* functional evidence of neuronal cannabinoid CB1 receptors in human ileum. **British Journal of Pharmacology**, v. 125, p. 1393-1395, 1998.
- CROSS, D.A.E. et al. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. **Nature**, v. 378, n. 6559, p. 785-789, 1995.
- CUMMINGS, J. L. Alzheimer's disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 1, p. 56–67, 2004.
- DALE, C.S.; PAGANO, R.D.E. L.; RIOLI, V.; HYSLOP, S.; GIORGI, R.; FERRO, E.S. Antinociceptive action of hemopressin in experimental hyperalgesia. **Peptides**, v. 26, n. 3, p. 431-436, 2005.
- DE LA MONTE, S. M.; WANDS, J. R. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 7, p. 45-61, 2005.
- DE LA MONTE, S. M.; TONG, M.; LESTER-COLL, N.; PLATER, M.; WANDS, J. R. Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: relevance to Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 10, p. 89–109, 2006.
- DENG, Y. et al. Dysregulation of Insulin Signaling, Glucose Transporters, O-GlcNAcylation, and Phosphorylation of Tau and Neurofilaments in the Brain. **American Journal of Pathology**, v. 175, n. 5, p. 2089–2098, 2009.
- DI MARZO, V.; STELLA, N.; ZIMMER, A. Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 16, p. 30-42, 2015.

DODD, G.T.; MANCINI, G.; LUTZ B, LUCKMAN SM. The peptide hemopressin acts through CB1 cannabinoid receptors to reduce food intake in rats and mice. **Journal of Neuroscience**, v. 30, p. 7369-7376, 2010.

DURONIO, V. The life of a cell: apoptosis regulation by the PI3K/ PKB pathway. **Biochemical journal**, v. 415, p. 333–344, 2008.

EGERTOVÁ, M. A new perspective on cannabinoid signalling: complementary localization of fatty acid amide hydrolase and the CB1 receptor in rat brain. **Proceeding Biological sciences**, v. 265, n. 1410, p. 2081–2085, 1998.

EHRHART, J. et al. Stimulation of cannabinoid receptor 2 (CB2) suppresses microglial activation. **Journal of Neuroinflammation**, v. 2, n. 29, 2005.

ELDAR-FINKELMAN, H. Glycogen synthase kinase 3: an emerging therapeutic target. **Trends in Molecular Medicine**, v. 8, n. 3, p. 126-132, 2002.

ELLERT-MIKLASZEWSKA, A.; KAMINSKA, B.; KONARSKA, L. Cannabinoids down-regulate PI3K/Akt and Erk signalling pathways and activate proapoptotic function of Bad protein. **Cellular Signalling**, v. 17, p. 25–37, 2005.

ELJASCHEWITSCH, E. et al. The endocannabinoid anandamide protects neurons during CNS inflammation by induction of MKP-1 in microglial cells. **Neuron**, v. 49, p. 67– 79, 2006.

ENNACEUR, A.; DELACOUR, J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. Behavioral data. **Behavior Brain Research**, v. 31, p. 47-59, 1988.

ESPOSITO, G.; IZZO, A.A.; DI ROSA, M.; IUVONE T. Selective cannabinoid CB1 receptor-mediated inhibition of inducible nitric oxide synthase protein expression in C6 rat glioma cells. **Journal of Neurochemical**, v. 78, p. 835–841, 2001.

ESPOSITO, G. et al. CB1 receptor selective activation inhibits beta-amyloid-induced iNOS protein expression in C6 cells and subsequently blunts tau protein hyperphosphorylation in co-cultured neurons. **Neuroscience Letters**, v. 404, p. 342–346, 2006a.

ESPOSITO, G. et al. Cannabidiol inhibits inducible nitric oxide synthase protein expression and nitric oxide production in beta- amyloid stimulated PC12 neurons through p38 MAP kinase and NF-kappaB involvement. **Neuroscience Letters**, v. 399, p. 91–95, 2006b.

ESPOSITO, G. et al. The marijuana component cannabidiol inhibits beta-amyloid- induced tau protein hyperphosphorylation through Wnt/beta-catenin pathway rescue in PC12 cells. **Journal of Molecular Medicine**, v. 84, p. 253–258, 2006c.

FARKAS, S. The decrease of dopamine D2/D3 receptor densities in the putamen and nucleus caudatus goes parallel with maintained levels of CB1 cannabinoid receptors in Parkinson's disease: A preliminary autoradiographic study with the selective dopamine D2/D3 antagonist [³H]raclopride and the novel CB1 inverse agonist [125I]SD7015. **Brain Research Bulletin**, v. 87, p. 504-510, 2012.

FERNÁNDEZ-LÓPEZ, D.; MARTÍNEZ-ORGADO, J.; NUÑEZ, E.; ROMERO, J.; LORENZO, P.; MORO, M.A.; LIZASOAIN, I. Characterization of the neuroprotective effect of the cannabinoid agonist WIN-55212 in an in vitro model of hypoxic-ischemic brain damage in newborn rats. **Pediatric Research**, v. 60, p. 169-173, 2006.

FERNÁNDEZ-RUIZ, J. et al. The endogenous cannabinoid system and brain development. **Trends in Neurosciences**, v. 23, p. 14-20, 2000.

FERNÁNDEZ-RUIZ, J.; GUZMÁN, M.; RAMOS, J.A. Preface: cannabinoids as new tools for the treatment of neurological disorders. **Molecular Neurobiology**, v. 36, n. 1, 2007.

FERNÁNDEZ-RUIZ, J.; PAZOS, M.R.; GARCÍA-ARENCIBIA, M.; SAGREDO, O.; RAMOS, J. A. Role of CB2 receptors in neuroprotective effects of cannabinoids. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 286, 2008.

FERRER, I.; BLANCO, R.; CARMONA, M.; PUIG, B. Phosphorylated mitogen-activated protein kinase (MAPK/ERK-P), protein kinase of 38 kDa (p38-P), stress-activated protein kinase (SAPK/JNK-P), and

calcium/calmodulin-dependent kinase II (CaM kinase II) are differentially expressed in tau deposits in neurons and glial cells in tauopathies. **Journal of Neural Transmission**, v. 108, p. 1397-1415, 2001.

FERRER, I. et al. Current advances on different kinases involved in tau phosphorylation, and implications in Alzheimer's disease and tauopathies. **Current Alzheimer Research**, v. 2, p. 3-18, 2005.

FERREIRO, E.; EUFRÁSIO, A.; PEREIRA, C.; OLIVEIRA, C.R.; REGO, A.C. Bcl-2 overexpression protects against amyloid-beta and prion toxicity in GT1-7 neural cells. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 12, n. 12, p. 223-228, 2007.

FORLENZA, O. V. Pharmacological treatment of Alzheimer's disease. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 32, n. 3, p. 137-148, 2005.

FRIDE, E.; SHOHAMI, E. The endocannabinoid system: function in survival of the embryo, the newborn and the neuron. **Neuroreport**, v. 13, p. 1833-1841, 2002.

FROLICH, L. et al. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 105, p. 423-438, 1998.

GÄRTNER, U.; HOLZER, M.; HEUMANN, R.; AREND, T. Induction of p21ras in Alzheimer pathology. **Neuroreport**, v. 6, p. 1441-1444, 1995.

GÄRTNER, U.; HOLZER, M.; AREND, T. Elevated expression of p21ras is an early event in Alzheimer's disease and precedes neurofibrillary degeneration. **Neuroscience**, v. 91, p. 1-5, 1999.

GILBERT, B.J. The role of amyloid β in the pathogenesis of Alzheimer's disease. **Journal of Clinical Pathology**, v. 66, p. 362-366, 2013.

GILBERT, G.L.; KIM, H.J.; WAATAJA, J.J.; THAYER, S.A. Delta9-tetrahydrocannabinol protects hippocampal neurons from excitotoxicity. **Brain Research**, v. 1128, p. 61-69, 2007.

GONG, J.P. et al. Cannabinoid CB2 receptors: immunohistochemical localization in rat brain. **Brain Research**, v. 1071, p. 10-23, 2006.

GRIVICICH, I.; REGNER, A.; BRONDANI DA ROCHA, A. Apoptosis: Programmed Cell Death. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.53, n. 3, p. 335-343, 2007.

GRIEB, P. Intracerebroventricular Streptozotocin Injections as a Model of Alzheimer's Disease: in Search of a Relevant Mechanism. **Molecular Neurobiology**, v. 53, n. 3, p. 1741-1752, 2015.

GRUNBLATT, E.; SALKOVIC-PETRISIC, M.; OSMANOVIC, J.; RIEDERER, P.; HOYER, S. Brain insulin system dysfunction in streptozotocin intracerebroventricularly treated rats generates hyperphosphorylated tau protein. **Journal of Neurochemistry**, v. 101, p. 757-770, 2007.

GRUNDY, R. et al. Cannabinoids and neuroprotection. **Molecular Neurobiology**, v. 24, p. 29-51, 2001.

GUPTA, A., BISHT, B., DEY, C. S. Peripheral insulin-sensitizer drug metformin ameliorates neuronal insulin resistance and Alzheimer's-like changes. **Neuropharmacology**, v. 60, n. 6, p. 910-920, 2011.

GUPTA, A., BISHT, B., DEY, C. S. Focal adhesion kinase negatively regulates neuronal insulin resistance. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1822, n. 6, p. 1030-1037, 2012.

GUZMAN, M. Neurons on cannabinoids: dead or alive? **British Journal of Pharmacology**, v. 140, p. 439-440, 2003.

HAGHANI, M.; SHABANI, M.; JAVAN, M.; MOTAMEDI, F.; JANAHMADI, M. CB1 cannabinoid receptor activation rescues amyloid β -induced alterations in behaviour and intrinsic electrophysiological properties of rat hippocampal CA1 pyramidal neurones. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 29, p. 391-406, 2012.

HARVEYA, B.S. et al. Contrasting protective effects of cannabinoids against oxidative stress and amyloid- β evoked neurotoxicity in vitro. **NeuroToxicology**, v. 33, n. 1, 2012.

- HEIFETS, B.D.; CASTILLO, P.E. Endocannabinoid signaling and long-term synaptic plasticity. **Annual Review of Physiology**, v. 71, p. 283-306, 2009.
- HEIMANN, A. S.; GOMES, I.; DALE, C. S.; PAGANO, R. L.; GUPTA, A.; DE SOUZA, L. L.; DEVI, L. A. Hemopressin is an inverse agonist of CB1 cannabinoid receptors. **Proceedings of the National Academy of Science**, v. 104, 20588–20593, 2007.
- HENNEBERG, N.; HOYER, S. Desensitization of the neuronal insulin receptor: a new approach in the etiopathogenesis of late-onset sporadic dementia of the Alzheimer type (SDAT)? **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 21, p. 63-74, 1995.
- HERKENHAM, M.; LYNN, A. B.; LITTLE, M. D.; JOHNSON, M. R.; MELVIN, L. S.; DE COSTA, B. R.; RICE, K. C. Cannabinoid receptor localization in brain. **PNAS**, v. 87, p. 1932–1936, 1990.
- HERRERA, E.J.; CARAMELLI, P.; SILVEIRA, A.A.S.; NITRINI, R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, v. 16, n. 2, p. 103-108, 2002.
- HOOPER, C.; KILLICK, R.; LOVESTONE, S. The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. **Journal of Neurochemistry**, v. 104, p. 1433-1439, 2008.
- HOWARTH, C. et al. Updated energy budgets for neural computation in the neocortex and cerebellum. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 32, p. 1222–1232, 2012.
- HOWLETT, A.C. et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. **Pharmacological Reviews**, v. 54, n. 2, p. 161-202, 2002.
- HOYER, S. Is sporadic Alzheimer disease the brain type of non-insulin dependent diabetes mellitus? A challenging hypothesis. **Journal of Neural Transmission**, v. 105, p. 415–422, 1998.
- HOYER, S. Changes in the neuronal insulin/insulin receptor signal transduction cascade trigger late-onset sporadic Alzheimer disease (SAD). A mini-review. **Journal of Neural Transmission**, v. 109, p. 991-1002, 2002.
- HOYER, S. et al. Relationship between cerebral energy metabolism in parieto temporal cortex and hippocampus and mental activity during aging in rats. **Journal of Neural Transmission**, v. 111, p. 575-589, 2004.
- HOYER, S.; LANNERT, H. Long-term abnormalities in brain glucose/ energy metabolism after inhibition of the neuronal insulin receptor: implication of tau-protein. **Journal of Neural Transmission**, v. 72, p. 195–202, 2007.
- IANNOTTI, F.A.; DI MARZO, V.; PETROSINO, S. Endocannabinoids and endo- cannabinoid-related mediators: Targets, metabolism and role in neurological disorders. **Progress in lipid research**, v. 62, p. 107-128, 2016.
- IUVONE, T. et al. Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from Cannabis sativa on β -amyloid-induced toxicity in PC12 cells. **Journal of Neurochemistry**, v. 89, p. 134–141, 2004.
- JAVED, H. et al. S-allyl cysteine attenuates oxidative stress associated cognitive impairment and neurodegeneration in mouse model of streptozotocin-induced experimental dementia of Alzheimer's type. **Brain Research**, v. 1389, p. 133–142, 2011.
- JEAN-GILLES, L.; GRAN, B.; CONSTANTINESCU, C. S. Interaction between cytokines, cannabinoids and the nervous system. **Immunobiology**, v. 215, n. 8, p. 606-610, 2010.
- JELLINGER, K.A. Cognitive impairment and the diabetic brain. **International Journal of Neurology and Neurotherapy**, v. 2, p. 033, 2015.
- JOHNSTON, A. M.; PIROLA, L.; VAN OBERGHEN, E. Molecular mechanisms of insulin receptor substrate protein-mediated modulation of insulin signalling. **FEBS Letters**, v. 546, p. 32-36, 2003.
- JORDAN, J. D. et al. Cannabinoid receptor-induced neurite outgrowth is mediated by Rap1 activation through G(α)_i-triggered proteasomal degradation of Rap1GAP2. **Journal of biological chemistry**, v. 280, n. 12, p. 11413–11421, 2005.

- KAMAT, P. K. et al. Streptozotocin Intracerebroventricular-Induced Neurotoxicity and Brain Insulin Resistance: a Therapeutic Intervention for Treatment of Sporadic Alzheimer's Disease (sAD)-Like Pathology. **Molecular Neurobiology**, v. 53, p. 4548–4562, 2016.
- KANO, M.; OHNO-SHOSAKU, T.; HASHIMOTODANI, Y. et al. Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. **Physiological Reviews**, v. 89, p. 309–380, 2009.
- KAR, S.; SLOWIKOWSKI, S. P.; WESTAWAY, D.; MOUNT, H. T. Interactions between beta-amyloid and central cholinergic neurons: implications for Alzheimer's disease. **Journal Psychiatry Neuroscience**, v. 29, p. 427-441, 2004.
- KARL, T.; CHENG, D.; GARNER, B.; ARNOLD, J.C. The therapeutic potential of the endocannabinoid system for Alzheimer's disease. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, v. 16, n. 4, p. 407–420, 2012.
- KARANIAN, D.A.; BROWN, Q.B.; MAKRIYANNIS, A.; KOSTEN, T.A.; BAHR, B.A. Dual modulation of endocannabinoid transport and fatty acid amide hydrolase protects against excitotoxicity. **Journal of Neuroscience**, v. 25, n. 34, p. 7813-7820, 2005.
- KAPOGIANNIS, D.; MATTSON, M.P. Disrupted energy metabolism and neuronal circuit dysfunction in cognitive impairment and Alzheimer's disease. **The Lancet Neurology**, v. 10, p. 187–198, 2011.
- KATONA, I.; FREUND, T.F. Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. **Annual Review of Neuroscience**, v. 35, p. 529-558, 2012.
- KING, A.; GOTTLIEB, E. Glucose metabolism and programmed cell death: an evolutionary and mechanistic perspective. **Current Opinion on Cell Biology**, v. 21, p. 885–893, 2009.
- KIROUAC, L.; RAJIC, A. J.; CRIBBS, D. H.; PADMANABHAN, J. Activation of Ras-ERK Signaling and GSK-3 by Amyloid Precursor Protein and Amyloid Beta Facilitates Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. **Eneuro**, 2017.
- KLEBE, R. J.; RUDDLE, F. H. Neuroblastoma: cell culture analysis of a differentiating stem cell system. **Journal of Cell Biology**, v. 43, n. 2, 1969.
- KNEZOVIC, A. et al. Staging of cognitive deficits and neuropathological and ultrastructural changes in streptozotocin-induced rat model of Alzheimer's disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 122, p. 577–592, 2015.
- KIM, J. Y. et al. Amyloid beta peptide (A β 42) activates PLC- δ 1 promoter through the NF- κ B binding site. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 310, p. 904–909, 2003.
- KOKONA D, THERMOS K. Synthetic and endogenous cannabinoids protect retinal neurons from AMPA excitotoxicity in vivo, via activation of CB1 receptors: Involvement of PI3K/Akt and MEK/ERK signaling pathways. **Experimental Eye Research**, v. 136, p. 45-58, 2015.
- KRASKA, A. et al. In vivo cross-sectional characterization of cerebral alterations induced by intracerebroventricular administration of streptozotocin. **PLoS One**, v. 7, 2012.
- KUDO W, LEE HP, SMITH MA, ZHU X, MATSUYAMA S, LEE HG. Inhibition of Bax protects neuronal cells from oligomeric A β neurotoxicity. **Cell Death Disease**, v. 3, 2012.
- LANNERT, H.; HOYER, S. Intracerebroventricular administration of streptozotocin causes long-term diminutions in learning and memory abilities and in cerebral energy metabolism in adult rats. **Behavior Neuroscience**, v. 112, n. 5, p. 1199-1208, 1998.
- LESTER-COLL, N.; RIVERA, E.J.; SOSCIA, S.J., DOIRON K, WANDS JR, DE LA MONTE SM Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 9, p. 13–33, 2006.
- LEVY-LAHAD, E.; WASCO, W.; POORKAJ, P. et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. **Science**, v. 269, p. 973–977, 1995.

LIGRESTI, A.; DE PETROCELLIS, L.; DI MARZO, V. From phytocannabinoids to cannabinoid receptors and endocannabinoids: pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology. **Physiological Reviews**, v. 96, p. 1593-1659, 2016.

LIVAK, K.J.; SCHMITTGEN, T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. **Methods**, v. 25, p. 402-408, 2001.

LIU, Y. et al. Mechanism of Cellular 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide (MTT) Reduction. **Journal of Neurochemistry**, v. 69, p. 581-593, 1997.

LIU, C.; WU, Y.; ZHA, S.; LIU, M.; WANG, Y. Treatment effects of tanshinone IIA against intracerebroventricular streptozotocin induced memory deficits in mice. **Brain Research**, v. 1631, p. 137-146, 2016.

LIU, P. et al. Xanthoceraside attenuates learning and memory deficits via improving insulin signaling in STZ-induced AD rats. **Neuroscience Letters**, v. 543, p. 115-120, 2013.

LIZCANO, J. M.; ALESSI D. R. The insulin signalling pathway. **Current Biology**, v. 12, p. 236-238, 2002.

LOVESTONE, S. et al. Alzheimer's disease-like phosphorylation of the microtubule-associated protein tau by glycogen synthase kinase-3 in transfected mammalian cells. **Current Biology**, v. 4, p. 1077-1086, 1994.

LU, H.C.; MACKIE, K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System. **Biological Psychiatry**, v. 79; n. 7, p. 516-525, 2016.

LUTZ, B. Molecular biology of cannabinoid receptors. **Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids**, v. 66, p. 123-142, 2002.

MACARRONE, M. et al., Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 36, p. 277-296, 2015.

MACKIE, K. From active ingredients to the discovery of the targets: the cannabinoid receptors. **Chemistry & Biodiversity**, v. 4, n. 8, p. 1693-1706, 2007.

MAILLEUX, P.; VANDERHAEGHEN, J.J. Distribution of neuronal cannabinoid receptor in the adult rat brain: a comparative receptor binding radioautography and in situ hybridization histochemistry. **Neuroscience**, v. 48, p. 655-668, 1992.

MAJEWSKI, N. et al. Hexokinase-mitochondria interaction mediated by Akt is required to inhibit apoptosis in the presence or absence of Bax and Bak. **Molecular Cell**, v. 16, p. 819-830, 2004.

MANUEL, I.; SAN ROMÁN, E.G.; GIRALTA, M.T.; FERRER, I.; RODRIGUEZ-PUERTASA, R. Type-1 Cannabinoid Receptor Activity During Alzheimer's Disease Progression. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 42, p. 761-766, 2014.

MARSICANO, G.; MOOSMANN, B.; HERMANN, H.; LUTZ, B.; BEHL, C. Neuroprotective properties of cannabinoids against oxidative stress: role of the cannabinoid receptor CB1. **Journal of Neurochemistry**, v. 80, n. 3, p. 448-456, 2002.

MARTÍN-MORENO, A. M. et al. Prolonged oral cannabinoid administration prevents neuroinflammation, lowers β -amyloid levels and improves cognitive performance in Tg APP 2576 mice. **Journal of Neuroinflammation**, v. 9, 2012.

MAYER, C.M.; BELSHAM, D.D. Central insulin signaling is attenuated by long-term insulin exposure via insulin receptor substrate-1 serine phosphorylation, proteasomal degradation, and lysosomal insulin receptor degradation. **Endocrinology**, v. 151, p. 75-84, 2010.

MAZUCANTI, C. H. Y. **Sinalização intracelular desencadeada por concentrações subtóxicas de streptozotocina em células neuro 2A: modelo in vitro de neurodegeneração associada a doença Alzheimer**. 2013. 75f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

- MECHA, M.; TORRÃO, A.S.; MESTRE, L.; CARRILLO-SALINAS, F.J.; MECOULAM, R.; GUAZA, C. Cannabidiol protects oligodendrocyte progenitor cells from inflammation-induced apoptosis by attenuating endoplasmic reticulum stress. **Cell Death & Disease**, v. 3, p. 331, 2012.
- MECHA, M.; FELIÚ, A.; CARRILLO-SALINAS, F.J. et al. Endocannabinoids drive the acquisition of an alternative phenotype in microglia. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 49, p. 233–245, 2015.
- MECOULAM, R.; PARKER, L.A. The endocannabinoid system and the brain. **Annual Review of Organizational Psychology**, v. 64, p. 21–47, 2013.
- MELIS, M.; PILLOLLA, G.; BISOGNO, T.; MINASSI, A.; PETROSINO, S.; PERRA, S.; MUNTONI, A.L.; LUTZ, B.; GESSA, G.L.; MARSICANO, G.; DI MARZO, V.; PISTIS, M. Protective activation of the endocannabinoid system during ischemia in dopamine neurons. **Neurobiology Diseases**, v. 24, n. 1, p. 15-27, 2006.
- MERGENTHALER, P. et al. Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. **Trends in Neurosciences**, v. 36, n. 10, 2013.
- METNA-LAURENT, M.; MARSICANO, G. Rising stars: modulation of brain functions by astroglial type-1 cannabinoid receptors. **Glia**, v. 63, n. 3, p. 353–364, 2015.
- MICALE, V.; MAZZOLA, C.; DRAGO, F. Endocannabinoids and neurodegenerative diseases. **Pharmacological Research**, v. 56, p. 382-392, 2007.
- MILTON, N. G. Anandamide and noladin ether prevent neurotoxicity of the human amyloid-beta peptide. **Neuroscience Letters**, v. 332, p. 127–130, 2002.
- MIKURIYA, T.H. Marijuana in medicine: past, present and future. **California Medicine**, v. 110, p. 34-40, 1969.
- MNICH, K.; FINN, D.P.; DOWD, E.; GORMAN, A.M. Inhibition by anandamide of 6-hydroxydopamine-induced cell death in PC12 cells. **International Journal of Cell Biology**, v. 6, 2010.
- MOLINA-HOLGADO, E. et al. Cannabinoids promote oligodendrocyte progenitor survival: involvement of cannabinoid receptors and phosphatidylinositol-3 kinase/Akt signaling. **Journal of Neuroscience**, v. 22, p. 9742–9753, 2002.
- MORISHIMA-KAWASHIMA, M. et al. Proline-directed and non-proline-directed phosphorylation of PHF-tau. **Journal of Biological Chemistry**, v. 270, p. 823–829, 1995.
- MUNRO, S.; THOMAS, K.L.; ABU-SHAAR, M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. **Nature**, v. 365, p. 61-65, 1993.
- MOSCONI, L. et al. Hippocampal hypometabolism predicts cognitive decline from normal aging. **Neurobiology of Aging**, v. 29, p. 676–692, 2008.
- NUMAJIRI, N. et al. On-off system for PI3-kinase-Akt signaling through S-nitrosylation of phosphatase with sequence homology to tensin (PTEN). **PNAS**, v. 108, p. 10349–10354, 2011.
- NÚÑEZ, E.; BENITO, C.; TOLÓN, R.M.; HILLARD, C.J.; GRIFFIN, W.S.T.; ROMERO, J. Glial expression of cannabinoid CB2 receptors and fatty acid amide hydrolase are beta amyloid-linked events in Down's syndrome. **Neuroscience**, v. 151, p. 104-110, 2008.
- OLIVEIRA DA CRUZ, J.F.; ROBIN, L.M.; DRAGO, F. et al.: Astroglial type-1 cannabinoid receptor (CB1): A new player in the tripartite synapse. **Neuroscience**, v. 323, p. 35–42, 2016.
- OSMANOVIC-BARILAR, J.; KNEZOVIC, A.; GRUNBLATT, E.; RIEDERER, J.; SALKOVIC-PETRISIC, M. Nine-month follow-up of the insulin receptor signalling cascade in the brain of streptozotocin rat model of sporadic Alzheimer's disease. **Journal of Neural Transmission**, v. 22, n. 4, p. 565-576, 2014.
- OUWENS, D.M. Cerebrospinal fluid levels of Alzheimer's disease biomarkers in middle-aged patients with type 1 diabetes. **Diabetologia**, v. 57, n. 10, p. 2208–2214, 2014.

- PARMENTIER-BATTEUR S, JIN K, MAO XO, XIE L, GREENBERG DA. Increased severity of stroke in CB1 cannabinoid receptor knock-out mice. **Journal of Neuroscience**, v. 15, n. 22; p. 9771-5, 2002.
- PAXINOS, G.; FRANKLIN, K. B. J. **The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates**. 2nd ed. San Diego: Elsevier Academic Press, 2001.
- PALAZUELOS, J.; AGUADO, T.; EGIA, A.; MECHOULAM, R.; GUZMÁN, M.; GALVE-ROPERH, I. Non-psychoactive CB2 cannabinoid agonists stimulate neural progenitor proliferation. **FASEB J**. v. 20, p. 2405–2407, 2006.
- PAULSEN, M. T. et al. Coordinated regulation of synthesis and stability of RNA during the acute TNF-induced proinflammatory response. **PNAS**, v. 110, p. 2240–2245, 2013.
- PERTWEE, R.G. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 74, n. 2, p. 129-180, 1997.
- PERTWEE, R.G. Cannabinoids and the gastrointestinal tract. **Gut**, v. 48, n. 6, p. 859-67, 2001.
- PERTWEE, R.G. Pharmacological actions of cannabinoids. **Handbook of experimental pharmacology**, v. 168, p. 1-51, 2005.
- PETROS, A.M.; OLEJNICZAK, E.T.; FESIK, S.W. Structural biology of the Bcl-2 family of proteins. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1644, p. 83-94, 2004.
- PHIEL, C. J. et al. GSK-3 α regulates production of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. **Nature**, v. 423, p. 435-439, 2003
- PILCHOVA, I. et al., Possible Contribution of Proteins of Bcl-2 Family in Neuronal Death Following Transient Global Brain Ischemia. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 35, p. 23-31, 2015.
- PLUM, L.; SCHUBERT, M.; BRUNING, J.C. The role of insulin receptor signaling in the brain. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 16, p. 59-65, 2005.
- QUERFURTH, H.W.; LAFERLA, F.M. Alzheimer's disease. **New England Journal of Medicine**, v. 362, p. 329–344, 2010.
- RAMALINGAM, M.; KIM, S.J. Insulin involved Akt/ERK and Bcl-2/Bax pathways against oxidative damages in C6 glial cells. **Journal of Receptors and Signal Transduction**, v. 36, n. 1, p. 14-20, 2016.
- RAI, S.; KAMAT, P. K.; NATH, C.; SHUKLA, R. Glial activation and post-synaptic neurotoxicity: The key events in Streptozotocin (ICV) induced memory impairment in rats. **Pharmacology Biochemistry & Behavior**, v. 117, p. 104–117, 2014.
- RAJASEKAR, N.; DWIVEDI, S.; NATH, C.; HANIF, K.; SHUKLA R Protection of streptozotocin induced insulin receptor dysfunction, neuroinflammation and amyloidogenesis in astrocytes by insulin. **Neuropharmacology**, v. 86, p. 337–352, 2014.
- RAMANATHAN, A.; NELSON, A.R.; SAGARE, A.P.; ZLOKOVIC, B.V. Impaired vascular-mediated clearance of brain amyloid beta in Alzheimer's disease: the role, regulation and restoration of LRP1. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 7, p. 1–12, 2015.
- RAMIREZ; B.G.; BLAZQUEZ, C.; GOMEZ, D.P.; GUZMAN, M.; DE CEBALLOS, M.L. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. **Journal of Neuroscience**, v. 25, p. 1904–1913, 2005.
- RAVELLI, K. G.; ROSÁRIO, B.A.; CAMARINI, R.; HERNANDES, M. S.; BRITTO, L. R. Intracerebroventricular Streptozotocin as a Model of Alzheimer's Disease: Neurochemical and Behavioral Characterization in Mice. **Neurotoxicity Research**, v. 31, n. 3, p. 327-333, 2016.
- RICKLE, A. et al. Akt activity in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. **Neuroreport**, v. 15, p. 955-959, 2004.

- RIEDERER, P. et al. The diabetic brain and cognition. **Journal of Neural Transmission**, v. 1, 2017.
- RISSMAN, R.A. et al. Caspase-cleavage of tau is an early event in Alzheimer disease tangle pathology. **Journal of Clinical Investigation**, v. 114, p. 121–130, 2004.
- RIOLI V, GOZZO FC, HEIMANN AS, LINARDI A, KRIEGER JE, SHIDA CS, ALMEIDA PC, HYSLOP S, EBERLIN MN, FERRO ES. Novel natural peptide substrates for endopeptidase 24.15, neurolysin, and angiotensin-converting enzyme. **Journal of biological chemistry**, v. 278, 2003.
- RIVERA, E.J.; GOLDIN, A.; FULMER, N.; TAVARES, R.; WANDS, J.R.; DE LA MONTE, S.M. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. **Journal Alzheimer's Disease**, v. 8, p. 247–268, 2005.
- RYU, B.R.; KO, H.W.; JOU, I.; NOH, J.S.; GWAG, B.J. Phosphatidylinositol 3-kinase-mediated regulation of neuronal apoptosis and necrosis by insulin and IGF-I. **Journal of Neurobiology**, v. 39, p. 536–546, 1999.
- ROHN TT, VYAS V, HERNANDEZ-ESTRADA T, NICHOL KE, CHRISTIE LA, HEAD E. Lack of pathology in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease after overexpression of the anti-apoptotic protein Bcl-2. **Journal of Neuroscience**, v. 28, p. 3051-3059, 2008.
- RUTKOWSKA, M.; GLINIAK, H. The influence of ACEA--a selective cannabinoid CB1 receptor agonist on whole blood and platelet-poor plasma serotonin concentrations. **Pharmazie**, v. 64, p. 598-601, 2009.
- SAITO, V.M.; WOTJAK, C.T.; MOREIRA, F.A. Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system: new perspectives for the treatment of depression and anxiety disorders? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, n. 1, 2010.
- SALKOVIC-PETRISIC, M. et al. Alzheimer-like changes in protein kinase B and glycogen synthase kinase-3 in rat frontal cortex and hippocampus after damage to the insulin signalling pathway. **Journal of Neurochemistry**, v. 96, p. 1005-15, 2006.
- SALKOVIC-PETRISIC, M.; HOYER, S. Central insulin resistance as a trigger for sporadic Alzheimer-like pathology: an experimental approach. **Journal of Neural Transmission**, v. 72, p. 217-233, 2007.
- SALKOVIC-PETRISIC, M.; KNEZOVIC, A.; HOYER, S.; RIEDERER, P. What have we learned from the streptozotocin-induced animal model of sporadic Alzheimer's disease, about the therapeutic strategies in Alzheimer's research. **Journal of Neural Transmission**, v. 120, n. 1, p. 233-252, 2013.
- SAMSON, M.T. et al. Differential roles of CB1 and CB2 cannabinoid receptors in mast cells. **Journal of Immunology**, v. 170, p. 4953–4962, 2003.
- SANCHEZ, C. et al. Inhibition of glioma growth in vivo by selective activation of the CB2 cannabinoid receptor. **Cancer Research**, v. 61, p. 5784–5789, 2001.
- SANTOS, T. O.; MAZUCANTI C. H. Y.; XAVIER, G. F.; TORRÃO, A. S. Early and late neurodegeneration and memory disruption after intracerebroventricular streptozotocin. **Physiology & Behavior**, v. 107, p. 401-413, 2012.
- SARKER, K.P.; MARUYAMA, I. Anandamide induces cell death independently of cannabinoid receptors or vanilloid receptor 1: possible involvement of lipid rafts. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 60, n. 6, p. 1200-1208, 2003.
- SAXENA, G.; PATRO, I.K.; NATH, C. ICV STZ induced impairment in memory and neuronal mitochondrial function: a protective role of nicotinic receptor. **Behavior Brain Research**, v. 224, p. 50–57, 2011.
- SCHEID, M. P.; WOODGETT, J. R. Pkb/Akt: functional insights from genetic models. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 2, p. 760-768, 2001.
- SCHUBERT, M. et al. Role for neuronal insulin resistance in neurodegenerative diseases. **PNAS**, v. 101, p. 3100-3105, 2004.
- SELKOE, D.J. Alzheimer's disease results from the cerebral accumulation and cytotoxicity of amyloid beta-protein. **Journal Alzheimer's Disease**, v. 3, p. 75-80, 2001.

- SHARMA, M.; GUPTA, Y. K. Chronic treatment with trans resveratrol prevents intracerebroventricular streptozotocin induced cognitive impairment and oxidative stress in rats. **Life Sciences**, v. 71, p. 2489-2498, 2002.
- SHEN, M.; THAYER, S. A. Delta9-tetrahydrocannabinol acts as a partial agonist to modulate glutamatergic synaptic transmission between rat hippocampal neurons in culture. **Molecular Pharmacology**, v. 55, p. 8-13, 1999.
- SHEN, M.; THAYER, S.A. Cannabinoid receptor agonists protect cultured rat hippocampal neurons from excitotoxicity. **Molecular Pharmacology**, v. 54, n. 3, p. 459-62, 1998.
- SHERRINGTON, R.; ROGAEV, E.I.; LIANG, Y. et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. **Nature**, v. 375, p. 754-760, 1995.
- SHONESY, B.C. et al. Central insulin resistance and synaptic dysfunction in intracerebroventricular-streptozotocin injected rodents. **Neurobiology of Aging**, v. 430, p. 5-18, 2012.
- SKAPER, S.D. et al. The ALIAmide palmitoylethanolamide and cannabinoids, but not anandamide, are protective in a delayed post glutamate paradigm of excitotoxic death in cerebellar granule neurons. **PNAS**, v. 93, p. 3984-3989, 1996.
- SONG, J. Agmatine Improves Cognitive Dysfunction and Prevents Cell Death in a Streptozotocin-Induced Alzheimer Rat Model. **Yonsei Medical Journal**, v. 55, n. 3, p. 689-699, 2014.
- SPIRES, T. L.; HYMAN, B. T. Transgenic models of Alzheimer's disease: learning from animals. **NeuroRx**, v. 2, p. 423-437, 2005.
- STEEN, E. et al., Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease—is this type 3 diabetes? **Journal Alzheimer's Disease**, v. 7, p. 63-80, 2005.
- STYGELBOUT, V. et al. Inositol trisphosphate 3-kinase B is increased in human Alzheimer brain and exacerbates mouse Alzheimer pathology. **Brain**, v. 137, p. 537-552, 2014.
- STANLEY, M.; MACAULEY, S.L.; HOLTZMAN, D.M. Changes in insulin and insulin signaling in Alzheimer's disease: cause or consequence? **Journal of Experimental Medicine**, v. 213, p. 1375-1385, 2016.
- SZKUDELSKI, T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. **Physiological Research**, v. 50, p. 537-546, 2001.
- SWERDLOW, R.H. et al. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 20, p.265-279, 2010.
- TALBOT, K. et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. **Journal of Clinical Investigation**, v. 122, p. 1316-1338, 2012.
- TERRY, R.D.; MASLIAH, E.; HANSEN, L.A. The neuropathology of Alzheimer disease and the structural basis of its cognitive alterations, in: R.D. Terry, R. Katzman, K.L. Bick, S.S. Sisodia (Eds.), *Alzheimer Disease*, **Lippincott Williams & Wilkins**, Philadelphia, p. 187-206, 1999
- TOLÓN, R. M. et al. The activation of cannabinoid CB2 receptors stimulates in situ and in vitro beta-amyloid removal by human macrophages. **Brain Research**, v. 1283, p. 148-154, 2009.
- TORRÃO, A.S.; LINDSTROM, J. M.; BRITTO, L.R.G. Presumptive presynaptic nicotinic acetylcholine receptors in the chick tectum: effects of lesions of the lateral spiriform nucleus. **Brain Research**, v. 743, p. 154-161, 1996.
- TORRÃO, A.S.; FERRO, E.S.; LINDSTROM, J.M.; BRITTO, L.R.G. Effects of cholinergic deafferentation upon the expression of the $\alpha 2$ subunit of the nicotinic acetylcholine receptors in the chick lateral spiriform nucleus. **Brain Research**, v. 863, p. 249-253, 2000.
- TORRÃO, A.S.; GOBERSZTEJN, F.; GUEDES, R.C.; BRITTO, L.R.G. Application of potassium chloride to the surface of the rat visual cortex differentially affects the expression of presumptive neuroprotective molecules. **Journal of Neurocytology**, v. 31, p. 49-55, 2002.

TORRÃO, A.S.; BRITTO, L.R.G. Increased expression of nitric oxide synthase in visual structures of the chick brain after retinal removal. **Journal of Neuroscience Research**, v. 78, p. 123-131, 2004.

TORRÃO, A.S.; CAFE-MENDES, C.C.; REAL, C.C.; HERNANDES, M. S.; FERREIRA, A.F.; SANTOS, T.O.; CHAVES-KIRSTEN, G.P.; MAZUCANTI, C.H.Y.; FERRO, E.S.; SCAVONE, C.; BRITTO, L.R.G. Different Approaches, One Target: Understanding Cellular Mechanisms of Parkinson's and Alzheimer's Diseases. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 34, p. 194-218, 2012.

TSVETANOVA, E.; KESSIOVA, M.; ALEXANDROVA, A.; PETROV, L.; KIRKOVA, M.; TODOROV S. In vivo effects of CB1 receptor ligands on lipid peroxidation and antioxidant defense systems in the rat brain of healthy and ethanol-treated rats. **Pharmacological Reports**, v. 58, n. 6, p. 876-883, 2006.

VAN DER HEIDE, L. P.; HOEKMAN, M. F. M.; BIESSELS, G. J.; GISPEN, W. H. Insulin inhibits extracellular regulated kinase 1/2 phosphorylation in a phosphatidylinositol 3-kinase (PI3) kinase-dependent manner in neuro2a cells. **Journal of Neurochemistry**, v. 86, p. 86–91, 2003.

VAN DER HEIDE, L. P.; RAMAKERS, G. M. J.; SMIDT, M. P. Insulin signaling in the central nervous system: Learning to survive. **Progress in Neurobiology**, v. 79, n. 4, p. 205–221, 2006.

VAN DER STELT, M. Exogenous anandamide protects rat brain against acute neuronal injury in vivo. **The Journal of Neuroscience**, v. 22, p. 8765–8771, 2001.

VAN DER STELT, M.; DI MARZO, V. Anandamide as an intracellular messenger regulating ion channel activity. **Prostaglandins & Other Lipid Mediators**, v. 77, n. 1-4, p. 111-122, 2005.

VANDER HEIDEN, M.G.V; THOMPSON, C.B. Bcl-2 proteins: regulators of apoptosis or of mitochondrial homeostasis? **Nature Cell Biology**, v. 1, p. 209-216, 1999.

VANHAESEBROECK, B.; WATERFIELD, M. D. Signaling by distinct classes of phosphoinositide 3-kinases. **Experimental Cell Research**, v. 253, p. 239–254, 1999.

VAUGHN, A.E.; DESHMUKH, M. Glucose metabolism inhibits apoptosis in neurons and cancer cells by redox inactivation of cytochrome c. **Nature Cell Biology**, v. 10, p. 1477–1483, 2008.

VAUGHAN, C.W.; CHRISTIE, M.J. Retrograde signalling by endocannabinoids. In: Pertwee RG, ed. **Cannabinoids. Handbook of Experimental Pharmacology**, v. 168, p. 367–383. Heidelberg: Springer-Verlag, 2005.

VÁZQUEZ, C.; TOLÓN, R.M.; PAZOS, M.R.; MORENO, M.; KOESTER, E.C.; CRAVATT, B.F.; HILLARD, C. J.; ROMERO, J. Endocannabinoids regulate the activity of astrocytic hemichannels and the microglial response against an injury: in vivo studies. **Neurobiology of Disease**, v. 79, p. 41-50, 2015.

VILELA, L.R. et al. Enhancement of endocannabinoid signaling protects against cocaine-induced neurotoxicity. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 286, n. 3, p. 178-187, 2015.

VRECHI, T.A.M. O potencial terapêutico de compostos canabinoides em um modelo in vitro de morte neuronal. 2016. 81f. **Dissertação (Mestrado em Fisiologia Humana)** – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

WAKSMAN, Y.; OLSON, J.M.; CARLISLE, S.J.; CABRAL, G.U.Y.A. The Central Cannabinoid Receptor (CB1) Mediates Inhibition of Nitric Oxide Production by Rat Microglial Cells. **Journal of pharmacology and experimental therapeutics.**, v. 1, p. 1357–1366, 1999.

WALTER, L. et al. Nonpsychotropic cannabinoid receptors regulate microglial cell migration. **Journal of Neuroscience**, v. 23, p. 1398–1405, 2003.

WALTER, L.; STELLA, N. Cannabinoids and neuroinflammation. **British Journal of Pharmacology**, v. 141, p. 775–785, 2004.

WANG, Z.; GLEICHMANN, H. Glucose transporter 2 expression: prevention of streptozotocin-induced reduction in beta-cells with 5-thio-D-glucose. **Journal Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 103, p. 83-97, 1995.

WANG, Z.; GLEICHMANN, H. GLUT2 in pancreatic islets: crucial target molecule in diabetes induced with multiple low doses of streptozotocin in mice. **Diabetes**, v. 47, p. 50-56, 1998.

WANG J, UEDA N. Biology of endocannabinoid synthesis system. **Prostaglandins & Other Lipid Mediators**, v. 89, n. 3-4, p. 112-119, 2009.

WEI, W.; WANG, X.; KUSIAK, J.W. Signaling events in amyloid beta-peptide-induced neuronal death and insulin-like growth factor I protection. **Journal of biological chemistry**, v. 277, p. 17649-17656, 2002.

WILLIAMS, K.; ALVAREZ, X.; LACKNER, A.A. Central nervous system perivascular cells are immunoregulatory cells that connect the CNS with the peripheral immune system. **Glia**, v. 36, p. 156-164, 2001.

WINTERS, B.D., FORWOOD, S.E., COWELL, R.A., SAKSIDA, L.M., BUSSEY, T.J. Double dissociation between the effects of periposthinal cortex and hippocampal lesions on tests of object recognition and spatial memory: heterogeneity of function within the temporal lobe. **Journal of Neuroscience**, v. 24, p. 5901-5908, 2004.

YARCHOAN, M. et al. Abnormal serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 is associated with tau pathology in Alzheimer's disease and tauopathies. **Acta Neuropathologica**, v. 128, p. 679-689, 2014.

YU, H.Y. et al. beta-lapachone-induced apoptosis of human gastric carcinoma AGS cells is caspase-dependent and regulated by the PI3K/Akt pathway. **Biomolecules & Therapeutics**, v. 22, p. 184-192, 2014.

ZUARDI, A.W.; GUIMARÃES, F.S.; GUIMARÃES, V.M.; DEL BENL, E.A. Cannabidiol: possible therapeutic application. In: Grotenhermen, F.; Russo, E. **Cannabis and cannabinoids: pharmacology, toxicology and therapeutic potential**. New York: The Haword Interactive Healing Press, 2002. Chapter 33. p. 359-369.