

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

**Giulia Accorroni Ortega
Julia Paola Fava
Laura Manzano dos Santos**

TA-19

PERDA DA MEMÓRIA:

A RELAÇÃO ENTRE O ESTRESSE OXIDATIVO E A NEUROEPIGENÉTICA

São Paulo

2024

**Giulia Accorroni Ortega
Julia Paola Fava
Laura Manzano dos Santos**

**PERDA DA MEMÓRIA:
A RELAÇÃO ENTRE O ESTRESSE OXIDATIVO E A NEUROEPIGENÉTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Marjorie Mendes Marini e Souza, como requisito parcial para obtenção do título de Biomédico.

**São Paulo
2024**

RESUMO

A memória é uma ação que depende da boa atividade de componentes cerebrais e da genética para ser desenvolvida, sendo dividida em três formas e quatro etapas de formação. Alterações e disfunções nos fatores envolvidos em manter a estabilidade de armazenamento da memória podem desencadear danos moleculares e consequente perda da memória. A produção de Espécies Reativas de Oxigênio é necessária para a manutenção da homeostase no organismo, porém seu desequilíbrio leva ao excesso desses produtos resultando no estresse oxidativo, mecanismo que causa diversos efeitos prejudiciais, sendo o mais notável a formação de lesões no DNA, por interferir em alterações epigenéticas. A neuroepigenética denomina as mudanças químicas na cromatina que impactam na regulação gênica do sistema nervoso. Essas variações ocorrem através da metilação do DNA, envolvida na plasticidade sináptica a longo prazo, modificações pós-traducionais em histonas, proteínas que se comprovaram necessárias para a modulação sináptica e processamento de memória, e RNAs não codificantes, que podem afetar diretamente na aprendizagem e na memória. Assim, com o avanço de pesquisas integrativas entre o estresse oxidativo e a neuroepigenética, mais intervenções terapêuticas serão estudadas, desenvolvidas e por fim aplicadas, com o intuito de promover uma melhora na saúde cerebral de pessoas com a disfunção, assim como contribuir em sua prevenção, principalmente relacionada ao envelhecimento.

ABSTRACT

Memory is an action that depends on the good activity of brain components and genetics to be developed, it is divided into three forms and four stages of formation. Alterations and dysfunctions in the factors involved in maintaining the stability of memory storage can trigger molecular damage and consequent memory loss. The production of Reactive Oxygen Species is necessary to maintain homeostasis in the body, but its imbalance leads to excess of these products resulting in oxidative stress, a mechanism that causes various harmful effects, the most noticeable being the formation of DNA lesions, by interfering with epigenetic changes. Neuroepigenetics refers to chemical changes in chromatin that have an impact on gene regulation in the nervous system. These variations occur through DNA methylation, involved in long-term synaptic plasticity, histones

post-translational modifications, proteins that have been shown to be necessary for synaptic modulation and memory processing, and non-coding RNAs, which can directly affect learning and memory. Thus, with the advance of integrative research between oxidative stress and neuroepigenetics, more therapeutic interventions will be studied, developed and lastly applied, with the aim of promoting an improvement in the brain health of people with the dysfunction, as well as contributing to its prevention, especially related to aging.

PALAVRAS-CHAVE

Memória; Epigenética; Estresse oxidativo.

INTRODUÇÃO

Existem diversos fatores envolvidos para que o processo da memória funcione de maneira eficaz, entre eles: regulação adequada de genes vinculados e boa estruturação e atividade dos neurônios necessários no momento. Contudo, alterações e disfunções nessa operação, como silenciamento gênico e/ou morte neuronal, podem fazer uma brusca diferença na mesma, levando inclusive à perda da memória, afetando significativamente a qualidade de vida dos indivíduos.^{1,2,3}

Visto isso, estudos recentes têm mostrado que o excesso de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) no organismo, impacta diretamente nas modificações epigenéticas do DNA, processos que controlam como os genes são expressos, sendo principalmente associados ao Sistema Nervoso Central (SNC) devido à sua susceptibilidade. Essas mudanças podem impulsionar respostas fisiológicas ao estresse oxidativo, comprometendo a integridade neuronal e as funções cognitivas, como a memória.^{4,5}

Para ser estavelmente armazenada, uma memória deve superar sua vulnerabilidade às interrupções em seu processo, como as alterações causadas pelo estresse oxidativo e a epigenética. Apesar desses dois fatores terem cada um a sua importância na memória, sua relação é ainda mais crucial para entender como fatores ambientais e biológicos interagem para influenciar a função cerebral. E por consequência, trazer uma maior consolidação do conhecimento sobre a perda da memória, uma disfunção amplamente presente no envelhecimento e em doenças neurodegenerativas.^{6,7}

O objetivo desta revisão é analisar, através de estudos e pesquisas, como o estresse oxidativo pode, por meio de processos epigenéticos, desencadear em dano molecular e

consequente perda da memória, uma manifestação neurodegenerativa vista frequentemente na sociedade atual. Para isso, foram selecionados artigos científicos na língua brasileira e inglesa, encontrados em fontes como PubMed NCBI (MEDLINE), Scielo e Nature.^{6,7}

REVISÃO DE LITERATURA

1. MEMÓRIA E PERDA DA MEMÓRIA

A memória não é algo físico que pode ser encontrado em alguma célula cerebral, mas uma ação, que ocorre quando muitos neurônios estão conectados e disparam em um padrão específico. E como as células podem disparar para padrões diferentes, um grupo de neurônios pode codificar múltiplas memórias. Essa rede de conexão e padrão neuronal pode ser chamada de engrama, onde uma experiência é armazenada como uma memória específica e potencialmente recuperável.¹

Existem três formas de memória: ultrarrápida, curto prazo e longo prazo, de acordo com a experiência em si e processo neurofisiológico individual. O hipocampo e a amígdala são dois importantes componentes do sistema límbico, ambos localizados no lobo temporal medial, que auxiliam, respectivamente, na consolidação de informações e processamento de respostas emocionais, sendo essenciais para a formação da memória.^{8,9}

Além disso, a genética está amplamente associada ao desenvolvimento da memória, sendo influenciada por alguns genes, como o gene supressor de memória [proteína fosfatase 1 (PP1)] que atua bloqueando a memória, e os genes DNA metiltransferase (DNMT) e *reelin*, que auxiliam na promoção da memória.^{10,11}

O processo da memória é composto pelas etapas: codificação, consolidação, recuperação e esquecimento. Essa codificação ocorre pelo princípio do fator de transcrição cAMP Response Element-Binding protein (CREB), mecanismo baseado em excitabilidade intrínseca que regula a atividade neuronal em regiões corticais e subcorticais, alocando neurônios específicos ao engrama. Assim, a formação de memória ocorre quando neurônios altamente excitáveis exibem atividade coordenada durante a codificação.¹

Ao obter uma informação, o cérebro a transmite para áreas que dependem da síntese proteica, processo que envolve DNA e RNA, para armazenar essa informação como uma memória. Contudo, alterações bioquímicas, como o estresse oxidativo, podem

influenciar na epigenética, levando à alterações, como ativação e desativação, nessa síntese, sendo capaz de causar perda da memória. Além disso, o estresse oxidativo pode desencadear processos que acarretam na morte neuronal e conseqüentemente também, perda da memória.^{2,3,4}

2. ESTRESSE OXIDATIVO

O estresse oxidativo é o desequilíbrio entre a produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) e a capacidade da eliminação dessas espécies por meio da defesa antioxidante do organismo. Esse desequilíbrio pode levar a alguns efeitos, mas uma das mais dramáticas conseqüências é a formação de lesões no DNA, através da sua metilação, podendo causar uma instabilidade genômica, fragmentação, mal funcionamento do sistema de reparo e até morte celular.^{5,12}

A produção de espécies reativas ocorre a partir de fontes endógenas ou exógenas. Dentre as fontes endógenas, temos como os principais exemplos: fosforilação oxidativa na mitocôndria; metabolismo do citocromo P450; peroxissomos; enzimas lipoxigenases, NADPH oxidases e citocinas inflamatórias. Sabe-se que a maior parte da produção endógena é derivada da mitocôndria. Já dentre as fontes exógenas, temos: radiação ionizante; luz ultravioleta; toxinas do ambiente e quimioterápicos. Alguns fatores como exposição à radiação, poluição, aditivos químicos, tabagismo, álcool e estresse causado por ansiedade, alterações de sono ou depressão, podem levar ao aumento da produção de EROs, e conseqüentemente ao estresse oxidativo.^{5,12}

No entanto, a produção de EROs é também necessária para a manutenção do estado fisiológico do organismo, sendo importante, por exemplo, durante a eliminação de patógenos, participando do processo de fagocitose e atuando como molécula de sinalização para o processo de apoptose. São exemplos deles o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o hipoclorito (ClO), o peroxinitrito ($ONOO^-$) e o radical hidroxila ($\bullet OH$).¹³

Apesar dessas funções, eles são responsáveis por danos oxidativos em células e tecidos, sendo prejudicial ao organismo. Por isso é extremamente necessária a presença dos antioxidantes, que regulam a quantidade das espécies reativas, evitando seu excesso. Os antioxidantes podem ser divididos em duas categorias: os enzimáticos e os não-enzimáticos. Os primeiros, que são preventivos, reagem com os compostos oxidantes e protegem as células e tecidos do estresse oxidativo, impedindo e controlando a formação de radicais

livres e espécies reativas; são eles o superóxido dismutase, a catalase e a glutathione peroxidase. Já os não-enzimáticos, oriundos da ingestão de frutas e vegetais, são as vitaminas (vitamina C e precursores das vitaminas A e E), os minerais, os grãos integrais e os compostos fenólicos, que são importantes para auxiliar os efeitos protetores dos antioxidantes endógenos (enzimáticos).^{12,13}

2.1. Suscetibilidade do sistema nervoso ao estresse oxidativo

O Sistema Nervoso Central (SNC) é especialmente sensível a lesões oxidativas. Primeiramente porque os neurônios de um indivíduo adulto são células pós-mitóticas, ou seja, não se replicam mais, fazendo com que sua reposição seja mais complicada comparado a outras células. Assim, lesões cerebrais, como AVC, TCE, epilepsia e lesão neuronal por hipoglicemia, podem ser causa de estresse oxidativo.^{5,14}

Além disso, características intrínsecas do SNC e de seu metabolismo o tornam mais propenso a danos causados por espécies oxidantes, por exemplo: os neurônios possuem um alto consumo de ATP, por isso dependem de uma alta eficiência mitocondrial para realização da respiração celular. Durante esse processo, ocasionalmente elétrons podem vazar da cadeia de transporte de elétrons e gerar EROs, que por sua vez, podem danificar a mitocôndria e causar ainda mais vazamento de elétrons, resultando em um ciclo vicioso.⁵

Outro exemplo é o uso excessivo do glutamato, principal neurotransmissor excitatório neuronal, que quando ocorre alguma disfunção metabólica, causada por uma isquemia por exemplo, seu nível extracelular pode aumentar, elevando a concentração de cálcio intracelular e, por consequência, superativando a enzima óxido nítrico sintase neuronal, que leva à produção elevada de óxido nítrico. Este radical em excesso inibe a citocromo oxidase (ou Complexo IV), gerando também um aumento do vazamento de elétrons e nova formação do superóxido.⁵

Não só o glutamato, mas muitos neurotransmissores são oxidáveis. A oxidação da dopamina, da serotonina e da noradrenalina é um dos principais mecanismos de geração de peróxido de hidrogênio no cérebro. Além disso a L-Dopa, precursor da dopamina, e a noradrenalina reagem com oxigênio, formando o ânion radical superóxido e mais peróxido de hidrogênio.⁵

Ademais, no cérebro, a maior parte dos íons de ferro está estocada em forma de ferritina. No fluido cérebro-espinal eles estão associados à transferrina. No entanto, lesões no cérebro podem facilmente causar a liberação de grande quantidade desses íons, que são capazes de catalisar a formação de radical hidroxila, a peroxidação lipídica e a oxidação de neurotransmissores.⁵

Outras características do SNC são: os lipídios das membranas neuronais, que contêm ácidos graxos altamente insaturados, tornando-os extremamente susceptíveis à peroxidação lipídica, a qual resulta no acúmulo de hidroperóxidos de lipídio. E os macrófagos residentes do SNC, chamados microglia, apesar de essenciais, podem ser ativados impropriamente, levando a produção de oxidantes (ânion radical superóxido, peróxido de hidrogênio e NO-3), causando lesões aos neurônios e promovendo a neurodegeneração.⁵

Os danos cerebrais ainda causam a elevação da enzima NADPH oxidase (NOX), que transporta um elétron do NADPH para o oxigênio, produzindo superóxido, peróxido de hidrogênio e outras EROs. E como as reações de dismutação do superóxido, catalisadas pelas enzimas superóxidos dismutases (SOD), produzem o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), agente oxidante que em grande quantidade permite a liberação de íons de ferro heme de proteínas, reduzindo peróxido de hidrogênio a radical hidroxila (OH) através da Reação de Fenton. Este radical é o mais reativo encontrado *in vivo*, capaz de oxidar carboidratos, lipídios, proteínas e DNA.^{5,14}

Apesar da maior suscetibilidade do SNC ao estresse oxidativo, ele também possui mecanismos antioxidantes próprios, como por exemplo as enzimas antioxidantes, enzimas de reparo de biomoléculas e a barreira hematoencefálica. No entanto, eles podem não ser suficientes para evitar e combater lesões ou danos ao SNC.⁵

2.2. Estresse oxidativo e morte neuronal

De acordo com o artigo de Song Hee Lee, “The Role of NADPH Oxidase in Neuronal Death and Neurogenesis after Acute Neurological Disorders”, publicado em 2021, o estresse oxidativo está envolvido em doenças cerebrais tanto inflamatórias (por exemplo, a esclerose múltipla) como neurodegenerativas (por exemplo, a doença de Parkinson e a doença de Alzheimer). Uma das consequências do estresse oxidativo no SNC que acredita-se ser uma

possível causa dessas doenças é a morte de neurônios desencadeada pelas espécies oxidantes.¹⁴

O artigo de Carlos de Varela, “Bioquímica, Superóxidos”, de 2023, cita como as espécies reativas podem funcionar como moléculas de sinalização para a morte dos neurônios. Uma das formas é através da enzima PARP1, uma proteína importante na regulação da morte celular e um marcador de apoptose. Essa enzima seria ativada por um dano oxidativo, que quando leve facilita o processo de reparo do DNA, contudo em excesso, leva à uma ativação prolongada da PARP1 e gasto excessivo de NAD e ATP dentro da célula, esgotando seus metabólitos energéticos e conseqüentemente levando à morte celular. A figura 1 fornece uma visão geral de como a ativação prolongada da enzima estudada pode desencadear nessa morte neuronal.^{13,14}

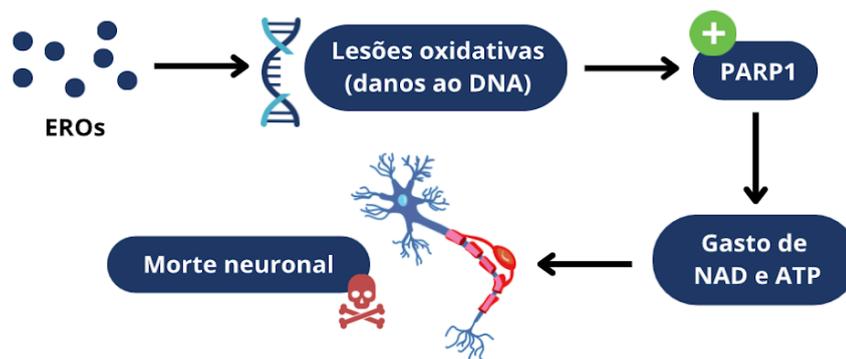


Figura 1: Ativação prolongada da enzima PARP1 em consequência de lesões oxidativas.

Imagem autoral.

2.3. Estresse oxidativo e dano molecular

O desequilíbrio da produção de EROs (estresse oxidativo), está associado a alterações epigenéticas, uma vez que eles podem interferir tanto na metilação do DNA, por meio da ativação de vias de sinalização que levam a um aumento na expressão da DNA metiltransferase 1 (DNMT1), quanto na acetilação de histonas, pois é responsável por inativar a enzima histona desacetilase 2 (HADC2), aumentando os índices de acetilação pelas histonas acetiltransferases (HATs) e levando à formação de regiões ativas de eucromatina. Além disso, as EROs são capazes de reduzir os níveis de metabólitos essenciais para enzimas modificadoras de histona (como acetil-CoA, Fe, NAD⁺ e cetogluturato), prejudicando sua eficiência.^{2,11,15,16}

O estresse oxidativo leva a danos no DNA, como oxidação de purinas e pirimidinas e a quebras no DNA. Essas quebras podem ser de fita simples, sendo causadas pela quebra do grupo fosfato após a oxidação do DNA pelas EROs, ou fita dupla, sendo essa mais tóxica e mais duradoura, podendo levar a mudanças na transcrição de promotores de genes. O dano oxidativo mais comumente observado é uma hidroxilação C-8 mediada por •OH da guanina. Essa lesão é mais frequente no DNA mitocondrial do que no DNA nuclear, sugerindo uma maior susceptibilidade do primeiro a danos oxidativos. ^{15,17}

Ademais, segundo o artigo de Andra Ionescu-Tucker, “Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease”, de 2021, o estresse oxidativo mitocondrial aumenta no cérebro envelhecido. Esse desequilíbrio de EROs, que leva à uma elevação nas quebras de fita simples, pode ser associado à idade e prejudica a expressão de genes envolvidos na plasticidade sináptica, aprendizado e memória. ¹⁵

3. NEUROEPIGENÉTICA E PERDA DA MEMÓRIA

A neuroepigenética estuda como as alterações epigenéticas estão relacionadas ao sistema nervoso, interferindo em seu funcionamento a nível fisiológico e comportamental. Essas alterações epigenéticas são mudanças químicas na cromatina que não envolvem modificações na sequência de nucleotídeos do DNA, apenas na expressão gênica. Os principais mecanismos dessa regulação gênica são: metilação de DNA, modificações pós-traducionais em histonas e RNA não codificadores. ^{3,10}

Quando o cérebro recebe uma informação, ele a direciona para regiões que dependem da síntese proteica para formar a memória. Essa síntese é regulada por mecanismos genéticos que envolvem DNA e RNA. A epigenética pode interferir nesses mecanismos, impactando a forma como a memória é armazenada e processada. ³

3.1.- Metilação de DNA

A metilação de DNA é uma modificação química covalente catalisada por DNA metiltransferases (DNMTs). Trata-se da adição de um grupo metila no carbono 5 de citosinas adjacentes a guaninas (dinucleotídeos CpG), que ocupa os sítios de ligação de ativadores da transcrição, sendo responsável pelo silenciamento da expressão gênica. Segundo estudos, o gene responsável por codificar as DNA metiltransferases, o DNMT, está relacionado a áreas

sensoriais de memória e aprendizagem associativa, visto principalmente em modelos auditivos e olfativos.^{10,11,18,19}

Para que ocorra a formação normal da memória é necessário que alguns genes sejam ativados e outros silenciados. O gene PP1 (gene supressor de memória - proteína fosfatase 1), por exemplo, é um supressor de memória associado à modulação de vias de sinalização e neurotransmissão, assim sua ativação diminui o nível do processo de memória. Em contrapartida, o gene *reelin* é responsável pela transcrição da reelina, um produto genético que promove a plasticidade sináptica a longo prazo e a formação da memória. Visto isso, o gene DNMT causa o silenciamento do PP1 e ativação do gene *reelin*, ambos via metilação, contribuindo para o progresso da memória.^{6,10,11,18}

Contudo, alterações epigenéticas podem ocorrer devido ao estresse oxidativo, levando, via metilação também, à inibição do gene DNMT. Dessa forma, o gene PP1 não será inibido e o gene *reelin* não será ativado, causando um bloqueio na memória e consequente disfunção. Portanto, a metilação do DNMT é crucial para aquisição e armazenamento de memória. Na figura 2 é possível identificar a diferença que o gene causa nesse processo, após sua ativação ou inibição.^{10,11,18}

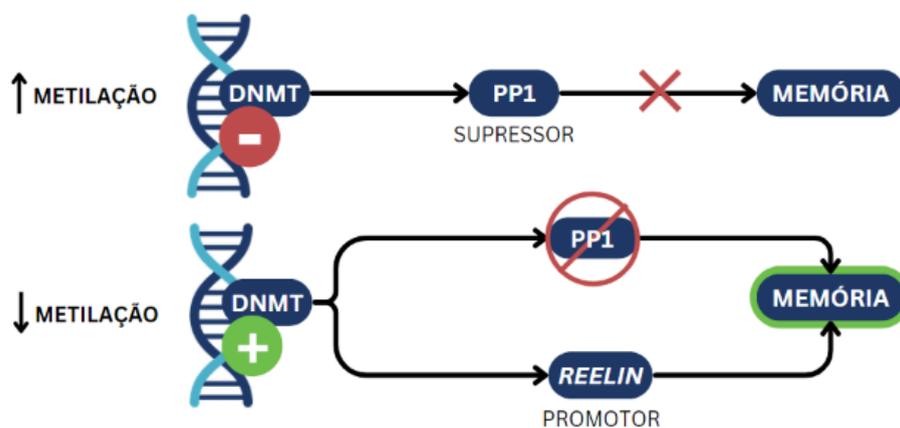


Figura 2: Influência da ativação ou inibição do gene DNMT no processo de formação de memória.

Imagem autoral.

3.2.- Modificação de histonas

As histonas, proteínas com carga positiva que se associam ao DNA, podem mudar seu grau de acetilação, alterando sua compactação e consequente expressão gênica. Dessa forma, a acetilação pelas histonas acetiltransferases (HATs) leva à formação da estrutura eucromatina, ativando a transcrição devido ao fácil acesso da região pelos fatores de

transcrição. Já a histona desacetilase (HDAC) causa a desacetilação, formando a estrutura heterocromatina, o que reprime a transcrição. A figura 3 mostra a influência das enzimas para que ocorra ou não a transcrição. ^{10,11,18}

Foram feitos estudos em que proteínas com atividade HAT, como a Proteína do cAMP Response Element-Binding (CREB), comprovaram-se necessárias na memória de longo prazo para medo contextual e reconhecimento de objetos (NOR). Em contrapartida a esse processo, as HDACs agem como supressoras de memória, assim quando a atividade é inibida, ocorre uma melhora na plasticidade sináptica. Dessa forma, ambas enzimas estão associadas à modulação sináptica e processamento de memória. ^{10,20}

A HDAC2, um tipo de HDAC, tem a sua expressão aumentada em consequência do comprometimento cognitivo induzido pela privação do sono, levando à redução da acetilação das histonas H3K9 e H4K12 ligadas à região promotora do gene BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro). Esse gene está associado ao desenvolvimento e plasticidade de neurônios e a redução de sua expressão, pode desencadear alterações no aprendizado espacial e processos relacionados à memória. ^{6,16,21}

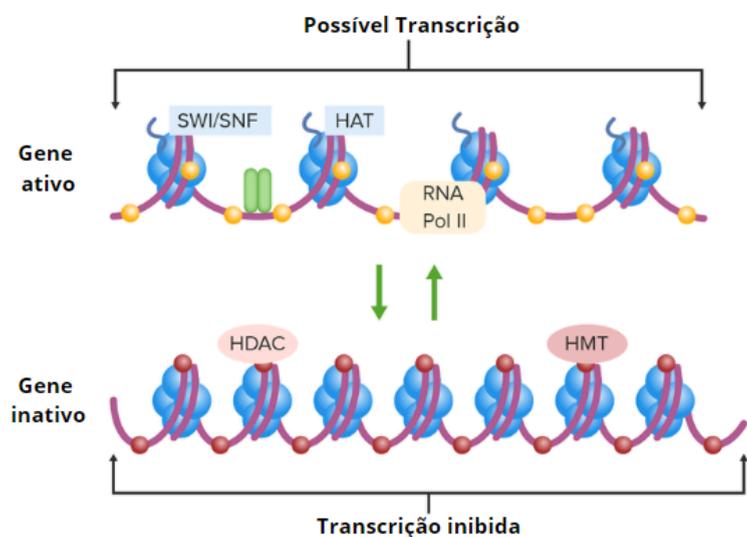


Figura 3: Representação da transcrição com a acetilação (em cima) e desacetilação (embaixo).

Inspirada na imagem por OISETH, Stanley. et. al. Lecturio, 2022.

3.3.- RNA não codificantes

Os RNA não codificantes (ncRNA) são moléculas de RNA funcionais que não passaram pelo processo de tradução, sendo os principais: RNA não codificadores longos, microRNA (miRNA) e pequenos RNA de interferência (siRNA). Eles são capazes de se ligar à

região 3' não traduzida (UTR) de mRNA para mediar a regulação pós-transcricional, inibindo a tradução ou degradação.^{3,10,22}

Segundo pesquisas, diferentes classes de RNA não codificantes estão diretamente envolvidas na aprendizagem e na memória. O miR-132, por exemplo, é um miRNA regulado por CREB, impulsionado pela sinalização do receptor NMDA, que demonstrou ser importante para o processamento cognitivo, e o miR-34c foi identificado como regulador negativo da consolidação da memória em camundongos, aumentado acentuadamente nos cérebros de pacientes com a doença de Alzheimer, sendo possível visualizar na figura 4. Outro é o miRNA-124, que além de contribuir para a maturação e diferenciação de neurônios, pode causar a repressão do gene PTBP1 levando à formação de células neuronais.^{10,22,23,24}

Aliás, os ncRNA têm a capacidade de se ligar e regular muitos genes e, em alguns casos, múltiplos miRNA têm como alvo famílias semelhantes de genes, aumentando sua capacidade de regular a plasticidade no cérebro. Além disso, o miRNA específico de neurônios regula a síntese proteica local para garantir a sobrevivência neuronal e a plasticidade sináptica. E, foi visto também que os ncRNA longos aumentam a expressão gênica relacionada à sinapse em neurônios do hipocampo.^{10,22,23}

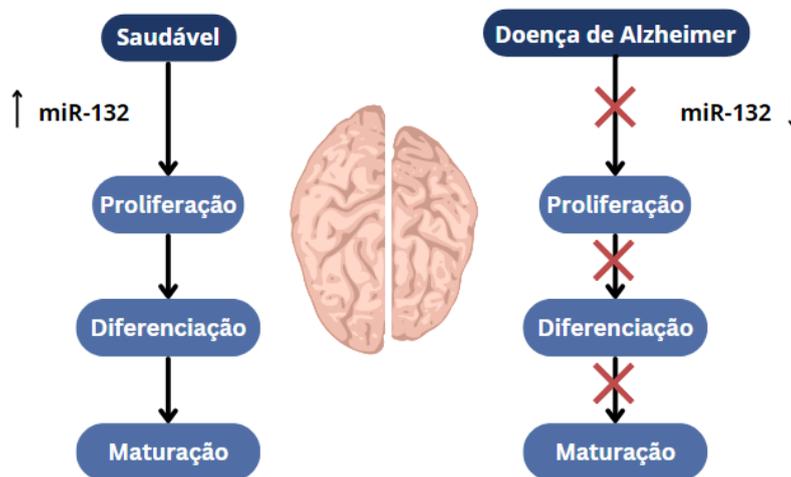


Figura 4: Diferença no sistema nervoso induzido pela atividade do miR-132, em pessoa saudável e em paciente com a Doença de Alzheimer.

Inspirada na imagem por WALGRAVE, Hannah. et. al. Elsevier, 2021.

CONCLUSÃO

O estudo da interação entre estresse oxidativo e a neuroepigenética é essencial para a compreensão dos mecanismos envolvidos na perda da memória. Essa disfunção está

intimamente ligada ao dano molecular gerado pelo estresse oxidativo, visto que prejudica estruturas celulares e resulta em alterações epigenéticas que afetam a expressão gênica, impactando diretamente na função neuronal. Constatou-se assim, que a desregulação da metilação do DNA, modificações nas histonas e ação dos RNA não codificantes estão envolvidos na redução da atividade da memória, visto por meio da expressão incorreta dos genes associados a ela.

Assim sendo, identificar essas interações é de extrema relevância para o avanço do conhecimento sobre as bases biológicas da perda de memória e para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas que possam melhorar a qualidade de vida dos indivíduos com a disfunção. É importante destacar que há a necessidade de estudos integrativos entre aspectos ambientais, genéticos e moleculares nas pesquisas sobre neurodegeneração, para contribuir com a promoção da saúde cerebral e o envelhecimento saudável.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à nossa orientadora Profa. Marjorie, por ter aceitado participar desse momento tão importante da graduação, incentivando e auxiliando nosso trabalho desde o início. Ainda, agradecemos a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste projeto, professores, coordenadora e colaboradores. E por fim, aos familiares e amigos pelo apoio durante todo o processo, eles serão sempre essenciais na nossa caminhada. Este projeto foi resultado de muito esforço, comprometimento e, principalmente, do trabalho em equipe.

REFERÊNCIAS

¹ GUSKJOLEN, Axel; CEMBROWSKI, Mark S. **Engram neurons: Encoding, consolidation, retrieval, and forgetting of memory.** *Molecular Psychiatry*, 28 jun 2023; 28(8):3207–3219. DOI: 10.1038/s41380-023-02137-5. PubMed NCBI (MEDLINE). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10618102/>.

² VIEIRA, Talles F.B.; DE CARVALHO, Poliana R. et al. **O papel da epigenética e sua relação com estresse oxidativo e inflamação no processo oncogênico.** *Brazilian Journal of Development*, 24 fev 2021; v. 7, n. 2, p. 19213-19228. DOI: 10.34117/bjdv7n2-527. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/25212>.

³ MARSHALL, Paul; BREDY, Timothy W. **Cognitive neuroepigenetics: the next evolution in our understanding of the molecular mechanisms underlying learning and memory?** *Npj*

Science Of Learning, 20 jul 2016. Nature. DOI: 10.1038/npscilearn.2016.14. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/npscilearn201614#citeas>.

⁴ CLAES, Stephan. **Neuroepigenetics of Prenatal Psychological Stress**. Progress In Molecular Biology And Translational Science, 6 jun 2018; p. 83-104. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2018.04.007. Elsevier. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1877117318300747?via%3Dihub>.

⁵ BARBOSA, Lívea F.; DE MEDEIROS, Marisa H.G.; AUGUSTO, Ohara. **Danos oxidativos e neurodegeneração: o quê aprendemos com animais transgênicos e nocautes?** Química Nova, v. 29, n. 6, p. 1352-1360, dez. 2006. SciELO. DOI: 10.1590/s0100-40422006000600034. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/C34nShcdjktvKBDpg3pzCYp/>.

⁶ KIM, Somi; KAANG, Bong-Kiun. **Epigenetic regulation and chromatin remodeling in learning and memory**. Experimental & Molecular Medicine, v. 49, n. 1, p. 281-281, 13 jan 2017. PubMed NCBI (MEDLINE). DOI: 10.1038/emm.2016.140. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5291841/>.

⁷ DA SILVA, Camila T.; JASIULIONIS, Miriam G. **Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer**. Ciência e Cultura, v. 66, n. 1, p. 38-42, 2014. DOI: 10.21800/s0009-67252014000100015. SciELO. Disponível em: http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252014000100015&lng=pt&tlng=pt.

⁸ TORRICO, Tyler J.; ABDIJADID, Sara. **Neuroanatomy, Limbic System**. National Library of Medicine, Bookshelf, 17 jul 2023. PubMed NCBI (MEDLINE). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538491/>.

⁹ ROESLER, Rafael; PARENT, Marise B. et al. **Amygdala-hippocampal interactions in synaptic plasticity and memory formation**. Neurobiology Of Learning And Memory, v. 184, p. 107490, jul 2021. PubMed NCBI (MEDLINE). DOI: 10.1016/j.nlm.2021.107490. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8435011/>.

¹⁰ GHOSH, P.; SAADAT, A. **Neurodegeneration and epigenetics: a review**. Neurología, v. 38, n. 6, p. 62-68, jul 2023. Elsevier. DOI: 10.1016/j.nrl.2021.01.016. Disponível em: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-neurodegeneration-epigenetics-a-review-S0213485321000347>.

¹¹ MILLER, Courtney A.; SWEATT, J. D. **Covalent Modification of DNA Regulates Memory Formation**. Neuron, v. 53, n. 6, p. 857-869, 15 mar 2007. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.02.022. Disponível em: [https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273\(07\)00142-0?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896627307001420%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273(07)00142-0?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896627307001420%3Fshowall%3Dtrue).

¹² ALVES, Giullyane G.; DE ABREU, Thiago P. **Estresse oxidativo e sua influência na patogênese da doença de Alzheimer**. Revista Ibero - Americana de Humanidades, Ciências e

Educação - REASE, v. 7, n. 9, set 2021. DOI: 10.51891/rease.v7i9.2294. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/2294/922>.

¹³ VARELA, Carlos D.; FARHANA, Aisha. **Biochemistry, Superoxides**. National Library of Medicine, Bookshelf, 6 fev 2023. PubMed NCBI (MEDLINE). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555982/>.

¹⁴ LEE, Song H.; LEE, Minwoo; KO, Dong G. et al. **The Role of NADPH Oxidase in Neuronal Death and Neurogenesis after Acute Neurological Disorders**. Antioxidants, v. 10, n. 5, 7 maio 2021. PubMed NCBI (MEDLINE). DOI: 10.3390/antiox10050739. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8151966/>.

¹⁵ IONESCU-TUCKER, Andra; COTMAN, Carl W. **Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease**. Neurobiology Of Aging, v. 107, p. 86-95, nov 2021. Elsevier. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.07.014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197458021002402?via%3Dihub>.

¹⁶ SINGH, Padmanabh; SRIVAS, Sweta; THAKUR, M. K. **Epigenetic Regulation of Memory-Therapeutic Potential for Disorders**. Current Neuropharmacology, v. 15, n. 8, 14 nov 2017. Bentham Science Publishers Ltd. DOI: 10.2174/1570159x15666170404144522. Disponível em: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC5725549&blobtype=pdf>.

¹⁷ WANG, Haibo; KODAVATI, Manohar; BRITZ, Gavin W. et. al. **DNA Damage and Repair Deficiency in ALS/FTD-Associated Neurodegeneration: from molecular mechanisms to therapeutic implication**. Frontiers In Molecular Neuroscience, v. 14, 16 dez 2021. PubMed NCBI (MEDLINE). DOI: 10.3389/fnmol.2021.784361. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8716463/>.

¹⁸ MAITY, Sabyasachi; FARRELL, Kayla; NAVABPOUR, Shaghayegh. et. al. **Epigenetic Mechanisms in Memory and Cognitive Decline Associated with Aging and Alzheimer's Disease**. International Journal Of Molecular Sciences, v. 22, n. 22, 13 nov 2021. PubMed NCBI (MEDLINE). DOI: 10.3390/ijms222212280. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8618067/>.

¹⁹ SHANG, Andrea; BIESZCZAD, Kasia M. **Epigenetic mechanisms regulate cue memory underlying discriminative behavior**. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, v. 141, 9 ago 2022. PubMed NCBI (MEDLINE). DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.104811. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10353403/>.

²⁰ JIANG, Yan; LANGLEY, Brett; LUBIN, Farah D. et. al. **Epigenetics in the Nervous System**. The Journal Of Neuroscience, v. 28, n. 46, 12 nov 2008. PubMed NCBI (MEDLINE). DOI: 10.1523/jneurosci.3797-08.2008. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3844836/>.

²¹ HÜNNERKOPF, Regina; STROBEL, Alexander; GUTKNECHT, Lise. et. al. **Interaction between BDNF Val66Met and Dopamine Transporter Gene Variation Influences Anxiety-Related**

Traits. Neuropsychopharmacology, v. 32, n. 12, p. 2552-2560, 28 mar 2007. Nature. DOI: 10.1038/sj.npp.1301383. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/1301383#citeas>.

²² BREDY, Timothy W.; LIN, Quan; WEI, Wei. **MicroRNA regulation of neural plasticity and memory.** Neurobiology Of Learning And Memory, v. 96, n. 1, p. 89-94, jul 2011. Elsevier. DOI: 10.1016/j.nlm.2011.04.004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1074742711000669?via%3Dihub>.

²³ SPADARO, Paola A.; BREDY, Timothy W. **Emerging role of non-coding RNA in neural plasticity, cognitive function, and neuropsychiatric disorders.** Frontiers In Genetics, v. 3, 12 jul 2012. Frontiers Media SA. DOI: 10.3389/fgene.2012.00132. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2012.00132/full>.

²⁴ WALGRAVE, Hannah; BALUSU, Sriram; SNOECK, Sarah. et. al. **Restoring miR-132 expression rescues adult hippocampal neurogenesis and memory deficits in Alzheimer's disease.** Cell Stem Cell, v. 28, n. 10, 7 out 2021. Elsevier. DOI: 10.1016/j.stem.2021.05.001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1934590921002198>.