

SÍNTESE DE IRISINA MEDIADA PELA PRÁTICA DE EXERCÍCIO FÍSICO E SEU PAPEL NA NEUROPROTEÇÃO

Data de submissão: 04/03/2024

Data de aceite: 01/04/2024

Thainá Maria dos Santos

Universidade Federal de Pernambuco
Recife - Pernambuco
<https://lattes.cnpq.br/4856030049144471>

Mateus Domingues de Barros

Universidade Federal de Pernambuco
Recife - Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/6760652508434831>

Vyctor Mateus de Melo Alves da Silva

Universidade Federal de Pernambuco
Recife - Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/4671689733036359>

Karine Cristina Oliveira dos Santos

Universidade Federal de Pernambuco
Recife - Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/6240344189541021>

Maria Eloisa de Lucena Luna

Universidade Federal de Pernambuco
Recife - Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/6306062876807667>

Vera Lucia Menezes Lima

Universidade Federal de Pernambuco
Recife - Pernambuco
<http://lattes.cnpq.br/8429792710135888>

RESUMO: Estudos têm demonstrado que o exercício físico regular aumenta os níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), uma proteína essencial para o desenvolvimento neuronal e plasticidade. Além disso, o exercício estimula o crescimento da substância cinzenta, aumenta o fluxo sanguíneo para o hipocampo e promove a neurogênese. Além disso, miocinas, como a irisina, também desempenham um papel importante na comunicação músculo-cérebro. A irisina é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica possuindo também efeitos neuroprotetores. A comunicação entre o músculo e cérebro mediada por miocinas é essencial para compreender os benefícios do exercício para a saúde cerebral, o estudo dessas proteínas oferece informações valiosas sobre os mecanismos moleculares envolvidos na função cerebral e contribui para estratégias de prevenção e tratamento de distúrbios neurológicos.

PALAVRAS-CHAVE: BDNF, exercício, irisina, neuroproteção, músculo esquelético.

IRISIN SYNTHESIS MEDIATED BY PHYSICAL EXERCISE AND ITS ROLE IN NEUROPROTECTION

ABSTRACT: Studies have shown that regular physical exercise increases levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), an essential protein for neuronal development and plasticity. In addition, exercise stimulates the growth of gray matter, increases blood flow to the hippocampus and promotes neurogenesis. Myokines such as irisin also play an important role in muscle-brain communication. Irisin is able to cross the blood-brain barrier and also has neuroprotective effects. The communication between muscle and brain mediated by myokines is essential for understanding the benefits of exercise for brain health. The study of these proteins provides valuable information on the molecular mechanisms involved in brain function and contributes to strategies for the prevention and treatment of neurological disorders.

KEYWORDS: BDNF, irisin, exercise, neuroprotection, skeletal muscle.

INTRODUÇÃO

As células do tecido muscular esquelético funcionam como órgãos secretores de miocinas que respondem a estímulos internos como mudança de temperatura, lesão muscular e estresse metabólico, e externos como a intensidade do exercício físico (PEDERSEN; HOJMAN, 2012). Além disso, o tecido muscular é o responsável pela geração de movimento, manutenção da temperatura corporal através da geração de calor com subproduto do metabolismo da contração e mantém a estabilidade e postura (FERREIRA, 2005).

As miocinas são proteínas secretadas pelo músculo esquelético, sendo mediadas pela atividade física, e exercendo suas funções de forma autócrina, parácrina e endócrina (FARSHBAF et al., 2021). Atuam na comunicação muscular com demais órgão do corpo (PEDERSEN et al., 2019), principalmente com o cérebro, devido a sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), e desempenhar seu papel de neuroproteção (ISLAM et al., 2018).

Por este motivo, a prática regular de exercício físico pode trazer diversos benefícios para a função cognitiva e a saúde cerebral, reduzindo o risco de doenças que afetam a cognição e o funcionamento neural (SILVA et al., 2021). A prática regular de exercício pode aumentar os níveis de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) no sangue (BELVIRANLI; OKUDAN, 2018), o qual desempenha um papel importante na diferenciação, migração, arborização dendrítica, sinaptogênese (MOON et al., 2013) e plasticidade neuronal (FARSHBAF et al., 2015). Além disso, o exercício também contribui para o desenvolvimento da substância cinzenta, aumenta o tamanho e o fluxo sanguíneo para o hipocampo, promovendo a plasticidade sináptica (LOURENÇO et al., 2019) e a neurogênese (FREITAS et al., 2020).

Esses efeitos positivos do exercício têm sido associados à evolução de doenças neurológicas como depressão (SZUHANY; OTTO, 2020), epilepsia, acidente vascular cerebral (ASADI et al., 2018) e doença de Alzheimer (HEGAZY et al., 2022). Além disso, uma nova substância mediadora, pertencente à classe das miocinas, que é secretada pelo músculo esquelético com função neuro protetora chamada de irisina (YOUNG et al., 2019), descrita pela primeira vez em 2012 (BOSTRÖM et al., 2012).

O co-ativador transcricional PGC1- α induz a expressão do gene FNDC5, que codifica uma proteína de membrana do tipo 1, que quando clivada proteoliticamente, se converte na irisina (FARSHBAF et al., 2021). Trata-se de um polipeptídeo altamente conservado em mamíferos, sendo 100% idêntico em camundongos e humanos (PIGNATARO et al., 2021). É altamente expressa no cérebro, sobretudo nos neurônios paraventriculares presentes nas células de purkinje no cerebelo, podendo ser encontrada também nos músculos esquelético e cardíaco (ISLAM et al., 2018). O objetivo deste estudo é explorar os efeitos das miocinas, em particular da irisina, e sua influência na saúde cerebral e na prevenção de doenças neurológicas, assim como compreender os mecanismos moleculares envolvidos na regulação da expressão e na função dessas proteínas.

METODOLOGIA

O presente trabalho de revisão foi realizado pelo método descritivo exploratório em trabalhos publicados entre 2000 e 2024, em inglês e português, obtidos das bases de dados PubMed, SpringerLink, Google Acadêmico e nas editoras Elsevier e Frontiers. Para a busca de artigos, foram utilizados os termos: Irisina, Neuroproteção, Exercício, Músculo esquelético e BDNF, e seus correspondentes em inglês, Irisin, Neuroprotection, Exercise, Skeletal Muscle. Além disso, para aumentar a quantidade de artigos relevantes, foram combinados dois ou mais termos utilizando os operadores “OU” (OR) e “E” (AND). No que diz respeito aos critérios de exclusão, foram incluídos artigos que abordaram a descoberta, isolamento, caracterização, definição da miocina, função, fisiologia e anatomia do tecido muscular esquelético e excluído artigos duplicados e aqueles que não abordam as características químicas da irisina e sua ação no sistema neurológico.

DESENVOLVIMENTO

Fisiologia Músculo Esquelético

O músculo esquelético é composto por várias estruturas alongadas chamadas de fascículos, que consistem em um grupo de fibras musculares. Essas fibras são as principais responsáveis pela contração dos nossos músculos, proporcionando a possibilidade de realizar desde os movimentos mais simples aos mais complexos (ALEGRE et al., 2012). Envoltas nessas fibras musculares se encontra a membrana lipoprotéica denominada

sarcoplasma ou sarcolema, que contém os túbulos T ou túbulos transversos. Esses túbulos se conectam ao retículo sarcoplasmático, facilitando o armazenamento de íons de cálcio (Ca⁺), funcionando como uma rede de transporte para propagar o potencial de ação da membrana externa para a interna, por meio das suas invaginações tubulares (GUYTON; HALL. 2006).

Além disso, as mitocôndrias, responsáveis por fornecer energia para a contração muscular, também desempenham um papel essencial nesse processo. Dentro das miofibrilas, os sarcômeros são dispostos em série, compostos por proteínas que formam os filamentos finos e grossos. Os filamentos finos se ancoram diretamente nos discos Z, que consiste em bandas que contêm apenas filamentos finos (actina), permitindo a interação entre os filamentos. Essas interações ocorrem por meio da proteína chamada tinina, que conecta os filamentos finos ao disco Z. Essa estrutura e organização intrincadas possibilitam que o músculo esquelético funcione de maneira eficaz (GUYTON; HALL, 2006) e (LEHNINGER et al., 2014) (FIGURA 1).

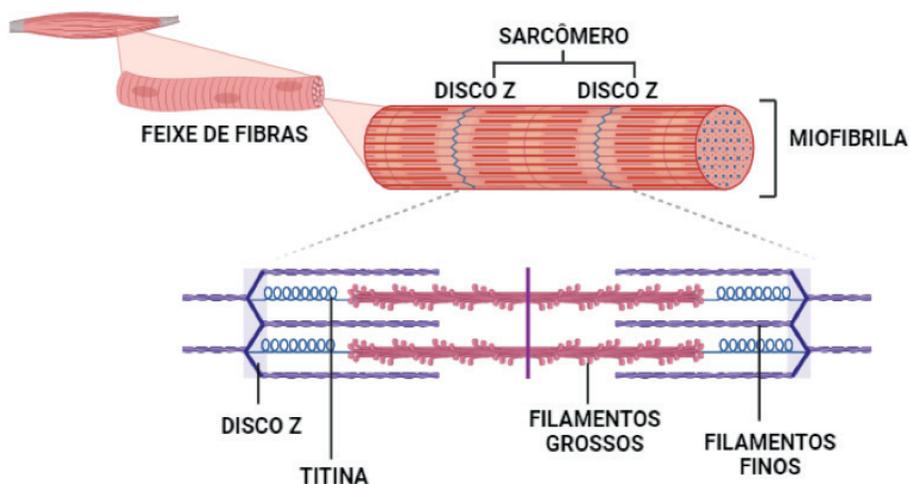


Figura 2 – Anatomia e Fisiologia do Músculo esquelético

Fonte: Adaptado de GUYTON & HALL (2006., p.106, Figura 6-1)

Contração do Músculo Esquelético

Os filamentos finos são compostos por uma dupla hélice formada por três proteínas fundamentais: actina, tropomiosina e troponina. A tropomiosina, em sua forma filamentosa, interage com sete moléculas de actina, a cada tropomiosina, adiciona-se um complexo com três subunidades, designadas como T, C e I (PINTO; SOUZA; CAMERON, 2004). A subunidade T interage com a tropomiosina, enquanto a subunidade C possui sítios de

ligação para íons de cálcio, já a subunidade I desempenha o importante papel de inibir a interação entre o filamento grosso e o filamento fino (BRUNIERA et al., 2015). Por outro lado, os filamentos grossos são constituídos pela miosina, uma proteína composta por duas cadeias pesadas entrelaçadas, formando duas estruturas globulares em uma das extremidades, estes elementos apresentam um total de dois sítios de ligação para a actina e outro para o ATP (FERREIRA, 2005).

Para que ocorra o processo de contração muscular, a acetilcolina (Ach), neurotransmissor das junções neuromusculares esqueléticas, é secretada e ligada a receptores ionotrópicos, estimulando a abertura de canais de iônicos provocando o influxo de sódio. Isso estimula a despolarização da célula, dando início ao potencial de ação que é propagado para o meio intracelular através dos túbulos T, resultando na contração da fibra muscular (KRUEGER-BECK et al., 2011). A conexão entre os túbulos T e o retículo sarcoplasmático permite que com a chegada do potencial de ação ocorra a liberação de cálcio (Ca^{++}). Os íons de cálcio se ligam à subunidade C da troponina, resultando em uma alteração na conformação do complexo da troponina e, conseqüentemente, deslocando a tropomiosina (MAUGHAN et al., 2000).

Esse deslocamento expõe o filamento de actina, possibilitando que a miosina, composta por um domínio de cabeça, pescoço e cauda se conectem a ao filamento de actina, através do domínio cabeça (FERREIRA, 2005). Após a ligação, o fosfato e o ADP se desligam da estrutura, induzindo o dobramento da região flexível da cabeça da miosina, essa movimentação puxa o filamento fino em direção ao centro do sarcômero, promovendo o deslizamento do filamento fino sobre o filamento grosso e, conseqüentemente, encurtando o comprimento do sarcômero (MOREIRA et al., 2015). Para que ocorra o desligamento entre a actina e a miosina, uma molécula de ATP deve se ligar à miosina, diminuindo a afinidade entre elas. Esse processo de desligamento permite a hidrólise do ATP em ADP e fosfato, liberando a energia necessária para que a cabeça da miosina se desdobre e retorne à sua posição inicial (ROSA et al., 2002). A liberação de ATP permite a ativação de várias vias de sinalização intracelular nas fibras musculares, levando a transcrição e tradução de genes específicos, que por sua vez podem atuar de forma parácrina, autócrina e endócrina, estabelecendo assim relações com outros compartimentos do corpo (PEDERSEN; HOJMAN, 2012).

SÍNTESE DE IRISINA

A irisina, um hormônio polipeptídico pertencente à classe das miocinas induzidas pelo exercício, foi inicialmente descrita por Bostrom (BOSTROM, 2012). Sua síntese ocorre a partir de uma glicoproteína de membrana conhecida como fibronectina tipo III (FDNC5), do inglês, domain-containing proteins. Esta glicoproteína é composta por um peptídeo de sinal, um domínio hidrofóbico e um domínio citoplasmático, e quando clivada por uma

enzima ainda não identificada, a FDNC5 libera a irisina. (HUBERMAN et al., 2022). Ao entrar na corrente sanguínea, esta proteína exerce sua influência em vários órgãos, incluindo o coração, pâncreas, tecido adiposo e, principalmente, o cérebro (PENG; WU, 2022).

No cérebro, a irisina desempenha uma função protetora significativa, tanto no sistema nervoso periférico quanto no sistema nervoso central, com um foco particular no hipocampo, estrutura cerebral responsável pelas memórias e pelo aprendizado. Este é um alvo primário da ação da irisina, atuando por meio de diversas vias (JIN et al., 2018) para influenciar positivamente essas áreas críticas do cérebro, destacando seu papel essencial na manutenção da saúde cognitiva e do funcionamento neural.

MECANISMOS DE AÇÃO NA NEUROPROTEÇÃO

Liberada durante a prática de exercícios físicos, a irisina exerce sua influência primariamente pela ativação da via da proteína quinase ativada por AMP (AMPK). Esse processo estimula a fosforilação das proteínas ligadoras de elementos em resposta a adenosina monofosfato AMPc, impulsionando a produção do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) (RABIEE et al., 2022) que é essencial para a sinaptogênese, plasticidade neuronal, sobrevivência, migração e ramificação dendrítica (BELVIRANLI; OKUDAN, 2018). Adicionalmente, a irisina ativa a via transdutor de sinal e ativador de transcrição (STAT3) pelo eixo motor irisina-BDNF, ampliando a proliferação de células no hipocampo, o que contribui significativamente para aprimorar a memória e o aprendizado (LOURENÇO et al., 2019) (Figura 2).

Além de seus impactos positivos na memória, a Irisina demonstra a notável capacidade de reduzir a neuroinflamação. Isto ocorre quando o BDNF se liga ao receptor de proteína-tirosina quinase (TrkB), e desencadeia vias de sinalização, como a proteína quinase B (AKT) e a quinase regulada por sinal extracelular $\frac{1}{2}$ (ERK $\frac{1}{2}$). Essa sequência de eventos reduz a fosforilação do fator nuclear kb (NF-kb), diminuindo por conseguinte, a expressão de genes pró-inflamatórios e a liberação de citocinas inflamatórias (LIU et al., 2017). Adicionalmente, a irisina ativa a via janus kinase 2 (JAK2/STAT3), regulando positivamente a via de ligação ao intensificador (C/EBP β) asparagina endopeptidase (AEP). Esse processo catalisa a quebra de proteínas beta amiloides (A β) e previne o acúmulo de proteína tau, ambas intimamente associadas negativamente a doenças neurodegenerativas (XIA et al., 2022).

Além das funções citadas acima, a irisina exerce também influência na homeostase neuronal da glicose por meio de três diferentes mecanismos. Primeiramente, ela induz a expressão do BDNF, ativando a via do fosfatidil inositol 3 quinase (PI3K) e a AKT, resultando na regulação da biogênese e da integridade neuronal (CHEN et al., 2022). Em seguida, a irisina influencia a homeostase neuronal da glicose através da geração de espécies reativas de oxigênio (ROS, do inglês reactive oxygen species), um processo

desencadeado durante a prática de exercício físico. Esse estímulo direto induz a expressão de FNDC5 pelo coativador PGC1- α , aumentando a secreção de irisina (QI et al., 2022). Esta, por sua vez, pode atuar diretamente no tecido adiposo branco, estimulando a proteína desacopladora - 1 (UCP1), o que promove a secreção de betatrofinas, induzindo a capacidade de regeneração das células beta pancreáticas (ZHU et al., 2016) (FIGURA 2).

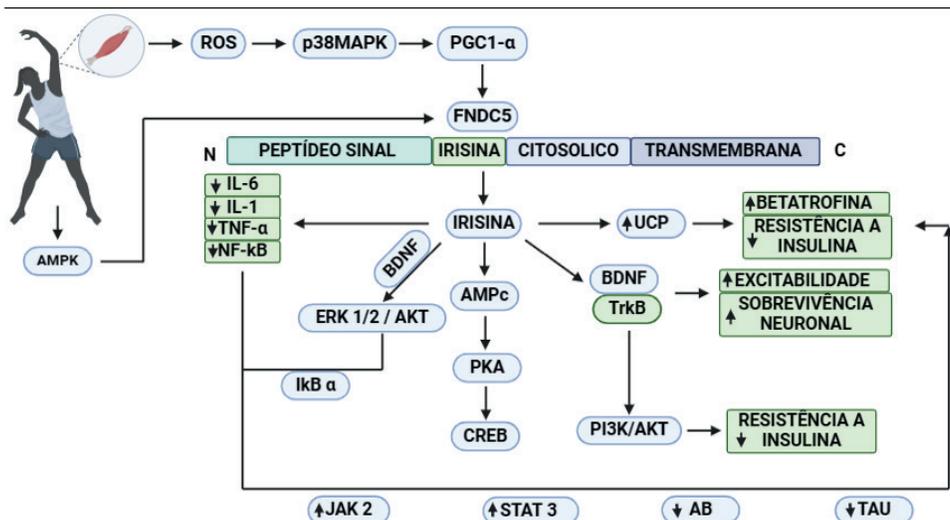


Figura 2 – Mecanismos de ação da Irisina na Neuroproteção

Fonte: Adaptado de CHEN, Kan (2022, p. 05, Figura 1)

CONCLUSÃO

A prática recorrente de exercícios físicos demonstra efeitos benéficos na saúde cerebral, como o aumento dos níveis de BDNF, promoção da neurogênese, desenvolvimento da substância cinzenta e aprimoramento da plasticidade sináptica. O presente trabalho de revisão destaca a importância do entendimento desses mecanismos moleculares na interação entre o exercício físico e o cérebro. Essas descobertas não apenas fornecem percepções valiosas sobre os benefícios do exercício para a saúde cerebral, mas também contribuem para a investigação de terapias inovadoras e estratégias de prevenção para distúrbios neurológicos. Em última análise, promover a prática regular de exercícios não apenas fortalece o corpo, mas também se revela como uma medida essencial para a preservação da saúde mental e cerebral ao longo da vida.

REFERÊNCIAS

ALEGRE, Dalva Cruz Monte *et al.* PLASTICIDADE MUSCULAR: DO MÚSCULO SADIO AO ESPÁSTICO. **Scire Salutis**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 1-19, mar. 2012.

ASADI, Yasin *et al.* Irisin Peptide Protects Brain Against Ischemic Injury Through Reducing Apoptosis and Enhancing BDNF in a Rodent Model of Stroke. **Neurochemical Research**, [S.L.], v. 43, n. 8, p. 1549-1560, 7 jun. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11064-018-2569-9>.

BELVIRANLI, Muaz *et al.* Exercise Training Protects Against Aging-Induced Cognitive Dysfunction via Activation of the Hippocampal PGC-1 α /FNDC5/BDNF Pathway. **Neuromolecular Medicine**, [S.L.], v. 20, n. 3, p. 386-400, 3 jul. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12017-018-8500-3>.

BOSTRÖM, Pontus *et al.* A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. **Nature**, [S.L.], v. 481, n. 7382, p. 463-468, jan. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature10777>.

BRUNIERA, Carlos Alberto Veigas *et al.* O mecanismo de contração muscular durante o movimento humano. **Ciência Biologia e Saúde**, Londrina, v. 2, n. 1, p. 135-141, ago. 2015.

CHEN, Kang *et al.* Protective effect of irisin against Alzheimer's disease. **Frontiers In Psychiatry**, [S.L.], v. 13, 20 set. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2022.967683>.

FARSHBAF, Mohammad Jodeiri *et al.* Multiple Roles in Neuroprotection for the Exercise Derived Myokine Irisin. **Frontiers In Aging Neuroscience**, [S.L.], v. 13, 16 abr. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2021.649929>.

FARSHBAF, Mohammad Jodeiri *et al.* Does PGC1 α /FNDC5/BDNF Elicit the Beneficial Effects of Exercise on Neurodegenerative Disorders? **Neuromolecular Medicine**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 1-15, 26 nov. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12017-015-8370-x>.

FERREIRA, Alice Teixeira. Physiology of muscular contraction. **Revista Neurociências**, [S. l.], v. 13, n. 3, jul. 2005.

GUYTON, Arthur C. Arthur C. Guyton: anatomia e fisiologia do músculo esquelético. In: GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. ed. São Paulo: Elsevier Editora, 2006. Cap. 6. p. 1-1128.

FREITAS, Guilherme B. de *et al.* Protective actions of exercise-related FNDC5/Irisin in memory and Alzheimer's disease. **Journal Of Neurochemistry**, [S.L.], v. 155, n. 6, p. 602-611, 2 jun. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jnc.15039>.

HEGAZY, Maha A. *et al.* Swimming exercise versus L-carnosine supplementation for Alzheimer's dementia in rats: implication of circulating and hippocampal fndc5/irisin. **Journal Of Physiology And Biochemistry**, [S.L.], v. 78, n. 1, p. 109-124, 29 jan. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13105-021-00845-6>.

HUBERMAN, Melissa Ann *et al.* Irisin-Associated Neuroprotective and Rehabilitative Strategies for Stroke. **Neuromolecular Medicine**, [S.L.], v. 24, n. 2, p. 62-73, 3 jul. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12017-021-08666-y>.

ISLAM, Mohammad Rashedul *et al.* The Role of FNDC5/Irisin in the Nervous System and as a Mediator for Beneficial Effects of Exercise on the Brain. **Research And Perspectives In Endocrine Interactions**, [S.L.], p. 93-102, 2017. Springer International Publishing. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-72790-5_8.

JIN, Yunho *et al.* Molecular and Functional Interaction of the Myokine Irisin with Physical Exercise and Alzheimer's Disease. **Molecules**, [S.L.], v. 23, n. 12, p. 3229, 7 dez. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules23123229>.

KRUEGER-BECK, Eddy *et al.* Potencial de ação: do estímulo à adaptação neural. **Fisioterapia em Movimento**, [S.L.], v. 24, n. 3, p. 535-547, set. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-51502011000300018>.

LIU, Ting *et al.* NF- κ B signaling in inflammation. **Signal Transduction And Targeted Therapy**, [S.L.], v. 2, n. 1, 14 jul. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>.

LOURENCO, Mychael V. *et al.* Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 25, n. 1, p. 165-175, jan. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-018-0275-4>.

MOON, Hyun-Seuk *et al.* Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines. **Metabolism**, [S.L.], v. 62, n. 8, p. 1131-1136, ago. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2013.04.007>.

MOREIRA, Catarina. Tecido muscular. **Revista de Ciência Elementar**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 1-5, 30 mar. 2015. ICETA. <http://dx.doi.org/10.24927/rce2015.010>.

PEDERSEN, Line; HOJMAN, Pernille. Muscle-to-organ cross talk mediated by myokines. **Adipocyte**, [S.L.], v. 1, n. 3, p. 164-167, jul. 2012. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.4161/adip.20344>.

PENG, Jin *et al.* Effects of the FNDC5/Irisin on Elderly Dementia and Cognitive Impairment. **Frontiers In Aging Neuroscience**, [S.L.], v. 14,, 31 mar. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2022.863901>.

PIGNATARO, Patrizia *et al.* FNDC5/Irisin System in Neuroinflammation and Neurodegenerative Diseases: update and novel perspective. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 22, n. 4, p. 1605, 5 fev. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22041605>.

PINTO, Verônica Salerno; SOUZA, Valeria Pereira de; CAMERON, L. C. As bases estruturais e moleculares da contração muscular. **Fisioterapia Brasil**, [S.], v. 5, n. 4, jul. 2004.

QI, Jing-Yu *et al.* Mechanism of CNS regulation by irisin, a multifunctional protein. **Brain Research Bulletin**, [S.L.], v. 188, p. 11-20, out. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.07.007>.

RABIEE, Farzaneh *et al.* New insights into the cellular activities of Fndc5/Irisin and its signaling pathways. **Cell & Bioscience**, [S.L.], v. 10, n. 1, 30 mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13578-020-00413-3>.

SILVA, Everaldo Edmilson da *et al.* ATIVAÇÃO DO HORMÔNIO IRISINA NO EXERCÍCIO FÍSICO PARA SAÚDE DE IDOSOS COM DOENÇA DE ALZHEIMER. **Faculdade do Saber**, São Paulo, v. 6, n. 12, p. 1-1, 10 jan. 2021.

XIA, Yiyuan *et al.* Neuronal C/EBP β /AEP pathway shortens life span via selective GABAergic neuronal degeneration by FOXO repression. **Science Advances**, [S.L.], v. 8, n. 13, abr. 2022. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/sciadv.abj8658>.

YOUNG, Michael F. *et al.* A role for FNDC5/Irisin in the beneficial effects of exercise on the brain and in neurodegenerative diseases. **Progress In Cardiovascular Diseases**, [S.L.], v. 62, n. 2, p. 172-178, mar. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2019.02.007>.