
Progressos na compreensão do desenvolvimento da Doença de Parkinson.

http://146.164.63.47/alexandria_wp/category/artigo/

Publicado em 10 de janeiro de 2020.

Pesquisadores da UFRJ, em colaboração com a Universidade de Virgínia, publicaram um estudo sobre os processos bioquímicos por trás da agregação proteica da alfa-sinucleína. Essa agregação gera “corpos de inclusão” característicos da Doença de Parkinson no cérebro.

Dois pesquisadores do Instituto de Bioquímica Médica Leopoldo de Meis (UFRJ), Guilherme A. P. de Oliveira e Jerson L. Silva, publicaram um artigo acerca da agregação proteica de alfa-sinucleína no periódico *Communications Biology*. A publicação foi realizada em colaboração com o Departamento de Bioquímica e Genética Molecular da Universidade de Virgínia (EUA).

A doença de Parkinson é uma condição neurodegenerativa progressiva que afeta cerca de 6 milhões de pessoas no mundo. Os sintomas incluem alterações motoras (tremor muscular, rigidez, lentidão de movimentos e instabilidade postural) e não-motoras (depressão, declínio cognitivo, alterações no sono, entre outras). O diagnóstico definitivo é feito após exame *post-mortem* no cérebro, que apresenta anomalias características relacionadas à doença. As principais são a presença de agregados proteicos insolúveis chamados de Corpos de Lewy (constituídos principalmente por alfa-sinucleína), morte de neurônios produtores de dopamina localizados em uma região chamada de “porção compacta da Substância Negra” e diminuição dos níveis desse neurotransmissor no cérebro. Atualmente, os tratamentos são paliativos e atuam no sentido de aumentar os níveis de dopamina (por exemplo, por administração oral de levodopa).

A maior parte dos pacientes são acometidos pela forma esporádica da doença. Nesses casos, os sintomas começam na terceira idade, não existe associação a um padrão genético claro, e diversos fatores de risco influenciam o aparecimento e progressão da doença. No entanto, a Doença de Parkinson existe também em sua forma familiar. Os sintomas são parecidos, mas costumam aparecer bem antes da velhice e têm um forte componente hereditário, muitas vezes relacionados a uma única mutação.

A polimerização da alfa-sinucleína em agregados insolúveis depende de sua conformação proteica, ou seja, da forma tridimensional da proteína. A conformação final é influenciada por inúmeros fatores e pode ser alterada por eventuais mutações que ocorram ao longo da vida. Além disso, nem todos têm exatamente o mesmo gene de alfa-sinucleína em seu DNA. Pequenas alterações genéticas levam a produção de conformações proteicas variantes (são variações polimórficas herdadas pelos progenitores). Acredita-se que a agregação de alfa-sinucleína em conformações anômalas possa estar relacionada à morte de

neurônios, mas não é claro como isso ocorre nem quais estágios (sua forma livre, pequenas fibras amilóides ou corpos de Lewy) são os mais neurotóxicos.

A polimerização da alfa-sinucleína é um processo bioquímico bastante complexo e com formação de vários intermediários. Apesar de seu papel chave no desenvolvimento da Doença de Parkinson, os fatores que desencadeiam esse evento ainda são incertos. No artigo, os pesquisadores estudaram a estrutura molecular, bioquímica e cinética da alfa-sinucleína para elucidar quais são os intermediários formados durante os estágios iniciais da polimerização. Dessa forma, conseguiram distinguir entre as interconversões de oligômeros e protofibrilas que ocorrem durante a formação de fibras amilóides neurotóxicas.

Além da alfa-sinucleína normalmente presente em indivíduos não acometidos pela doença (chamada de *wild-type*), algumas variantes polimórficas relacionadas à forma familiar da Doença de Parkinson foram analisadas - dentre elas uma variante com mutação pontual no *loci* "A53T" do gene. Foi mostrado que essa variante tem maior probabilidade de agregação em fibrilas durante os estágios iniciais da polimerização de alfa-sinucleína. O estudo ajuda a explicar como a mutação "A53T" facilita a formação de fibras amilóides e, por consequência, a gênese da doença.

"Uma pessoa desenvolve Parkinson ao longo de toda uma vida. A conversão entre os estágios da proteína acontece lentamente e as estruturas intermediárias e os filamentos se acumulam por muito tempo. E não sabemos qual dos dois desencadeia o surgimento dos sintomas e é mais tóxico para as células." Explicou o co-autor da pesquisa, Guilherme A. P. de Oliveira, em entrevista para a página de divulgação científica online "EurekaAlert". Sobre a importância dos achados e uma possível implicação para o campo da clínica, ele acrescenta: "Se conseguirmos entender o início da conversão, poderemos desenvolver uma terapia para o tratamento precoce da doença".

Você pode ler o artigo "Alpha-synuclein stepwise aggregation reveals features of an early onset mutation in Parkinson's disease" em:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6789109/pdf/42003_2019_Article_598.pdf

Referências Bibliográficas:

DE OLIVEIRA, GUILHERME A. P.SILVA, JERSON L. Alpha-synuclein stepwise aggregation reveals features of an early onset mutation in Parkinson's disease. *Communications Biology*, v. 2, n. 1, 2019.

JANKOVIC, J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, v. 79, n. 4, p. 368-376, 2008.

LANGSTON, J. WILLIAM. The parkinson's complex: Parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Annals of Neurology*, v. 59, n. 4, p. 591-596, 2006.

NAGHAVI, MOHSEN. Global, regional, and national burden of suicide mortality 1990 to 2016: systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *BMJ*, p. l94, 2019.

RODRÍGUEZ-VIOLANTE, MAYELA, CERVANTES-ARRIAGA, AMINFAHN, STANLEY et al. Two-hundred Years Later: Is Parkinson's Disease a Single Defined Entity? *Revista de investigación Clínica*, v. 69, n. 6, 2017.

Por Maria Machado Florentino

Mestranda do curso de Ciências Biológicas (Fisiologia) do IBCCF, UFRJ