

O PAPEL DA NEUROINFLAMAÇÃO NO DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE PARKINSON¹

Samantha Webler Eichler²

¹ Projeto de pesquisa desenvolvido na UFFS.

² Aluna da graduação do curso de medicina da UFFS – campus Chapecó.

INTRODUÇÃO

A DP (Doença de Parkinson) é um distúrbio neurodegenerativo, progressivo e debilitante, que afeta, principalmente, o sistema motor (HIRSCH; STANDAERT, 2021). Uma característica essencial da doença está na diminuição da dopamina no cérebro, a qual ocorre pela perda de função dos neurônios dopaminérgicos, encontrados, especialmente, na substância negra do cérebro (HIRSCH; STANDAERT, 2021). Nesse contexto, diversos estudos buscam associar os distúrbios desses neurônios dopaminérgicos com a inflamação do SNC (Sistema Nervoso Central), de modo a compreender de qual modo a neuroinflamação pode contribuir para a progressão da doença.

Existem vários fatores capazes de desencadear neuroinflamação, tanto ambientais quanto genéticos (HIRSCH; STANDAERT, 2021). Há alguns genes bastante conhecidos que são associados a esse processo, como: SNCA, LRRK2, PRKN, PINK1 e HLA, dos quais LRRK2, PRKN, PINK1 e HLA desempenham papéis importantes no sistema imunológico (WANG et al., 2022). Independente da origem (genética ou esporádica), a presença de diversas moléculas inflamatórias, produzidas por microglias (macrófagos que agem no sistema nervoso) ativadas e por linfócitos T (HIRSCH; STANDAERT, 2021) na substância negra do cérebro, a exemplo do TNF- α (fator de necrose tumoral- α), da IL-1 β e da IL-6, é descrita por diferentes pesquisadores em achados de cérebros autopsiados de pessoas que foram acometidas pela DP (LIU; CHEN; CHANG, 2022; WANG et al., 2022). Desse modo, compreender a maneira que essas substâncias inflamatórias interferem na degeneração das células dopaminérgicas é fundamental para desvendar, cada vez mais, a fisiopatologia da doença, a fim de encontrar tratamentos mais adequados para a situação clínica de cada paciente.

METODOLOGIA

Esta pesquisa é uma revisão sistemática da literatura científica produzida entre os anos de 2009 a 2022. Para isso, foram utilizadas buscas nas bases de dados *PubMed* com os



descritores: “Doença de Parkinson” e “Neuroinflamação” articulados pelo operador booleano “AND”, a fim de facilitar a delimitação da busca por meio da combinação de termos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Vários eventos podem desencadear a neuroinflamação vista na DP, sendo um dos principais a formação de agregados insolúveis da proteína α -syn (α -sinucleína), também chamados de agregados de “Lewy”, devido ao seu mal-dobramento no terminal da célula pré-sináptica (HIRSCH; HUNOT, 2009; LIU; CHEN; CHANG, 2022). Uma das maiores causadoras da formação desses agregados de “Lewy” é uma mutação encontrada no gene SNCA, o qual é responsável por fornecer instruções para a produção da α -syn (WANG et al., 2022). A formação desses agregados ativa células da imunidade inata como microglias (HIRSCH; STANDAERT, 2021), as quais, por sua vez, induzem a neuroinflamação ao estimular a produção de componentes inflamatórios que desencadeiam a morte neuronal (WANG et al., 2022).

As microglias ativadas, além de produzirem substâncias inflamatórias, podem prejudicar neurônios por outros mecanismos, como: a ingestão de neurônios danificados, causando degeneração neuronal, a transformação dos astrócitos (WANG et al., 2022) - um tipo de célula glia do cérebro (HIRSCH; HUNOT, 2009) - em uma versão tóxica, a qual danifica os neurônios, o fomento a degranulação de mastócitos, o estímulo a expressão de moléculas MHC-II, a fagocitose de α -syn agregada - disseminando-a para neurônios saudáveis (WANG et al., 2022). Em convergência a isso, diversos estudos, realizados em cérebros de pacientes afetados pela DP, após sua morte, indicaram a presença excessiva de microglias ativadas no SNC (HIRSCH; HUNOT, 2009).

Outras disfunções importantes encontradas na DP são as disfunções mitocondriais e o estresse oxidativo, os quais, por sua vez, também podem ter origem genética ou esporádica. A agregação de α -sin tem o potencial de perturbar a função do complexo proteassômico 1, alterar o equilíbrio de cálcio na matriz mitocondrial, e, após uma sequência de eventos biológicos, causar disfunção mitocondrial (WANG et al., 2022). Grandes quantidades de espécies reativas de oxigênio, fragmentos mitocondriais e partes de DNA mitocondrial (mtDNA) são produzidos após o comprometimento da função mitocondrial. (LIU; CHEN; CHANG, 2022; WANG et al.,

2022). Ao interagir com receptores do tipo toll-like (TLRs), os fragmentos de mtDNA também podem causar inflamação (WANG et al., 2022).

De outra parte, convém abordar algumas mutações genéticas importantes associadas ao desenvolvimento da DP, além da alteração no gene SNCA, a principal responsável pelo mal-dobramento da α -syn. Mutações no gene LRRK2, por exemplo, são uma relevante causa da neuroinflamação, podendo ser encontradas em casos autossômicos dominantes de Parkinson, estando relacionadas ao Parkinson esporádico (WANG et al., 2022). A atividade nesse gene também encontra-se aumentada em outras doenças inflamatórias, a exemplo da doença de Crohn (LIU; CHEN; CHANG, 2022). Esse gene é expresso em células mononucleares do sangue periférico e é capaz de afetar a função microglial de diferentes modos. Estudos indicaram que a ausência de LRRK2 em células microgliais diminui a resposta ao estresse oxidativo, ao reduzir a secreção TNF- α de IL-1 β e de IL-6. Isso sugeriu que o LRRK2 microglial pode contribuir para a patogênese do Parkinson através de alterações no sinal de estresse oxidativo (LIU; CHEN; CHANG, 2022; WANG et al., 2022).

Ademais, destacam-se as mutações nos PRKN e PINK1, responsáveis pela função mitocondrial, nos pacientes acometidos pela DP. Entre as atribuições desses genes está a resposta ao estresse mitocondrial, pois estes previnem a inflamação através da remoção de mitocôndrias danificadas (LIU; CHEN; CHANG, 2022). A falta desses genes pode levar a uma resposta inflamatória mediada por IFN tipo I (WANG et al., 2022), a qual induz a expressão de COX 2 (ciclo oxigenase 2), produzindo espécies reativas tóxicas (HIRSCH; HUNOT, 2009). O gene PINK1, particularmente, age mais diretamente nas mitocôndrias afetadas, a partir de um processo chamado mitofagia. O papel mais específico do PRKN, por sua vez, é a codificação de uma ubiquitina ligase E3, que desempenha um papel neuroprotetor contra a toxicidade da α -syn e do estresse oxidativo (LIU; CHEN; CHANG, 2022).

Outra alteração genética comumente visualizada em indivíduos acometidos pela DP é a mutação na região do HLA (antígeno leucocitário humano) (HIRSCH; STANDAERT, 2021), o qual está associada ao risco aumentado de DP esporádica de início tardio (WANG et al., 2022). Diversos estudos, principalmente os com uma abordagem chamada GWAS (Genome-Wide Association Study) - a qual conecta doenças a condições genéticas, correlacionam a função genética do sistema imunológico com o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (HIRSCH; STANDAERT, 2021). Estudos indicam, inclusive, que mesmo

alterações em regiões não codificantes do HLA podem estar relacionadas ao desenvolvimento da DP. Os principais polimorfismos dos alelos do MHC são encontrados em: LA-DRA, HLA-DRB5, HLA-DRB1 e HLA-DQ. Esses genes estão envolvidos na resposta imunológica adaptativa e na apresentação de antígenos. As mutações mais conhecidas alteram a síntese de MHC II, modificando sua função na célula (WANG et al., 2022).

Por fim, é válido compreender melhor a ação da imunidade adaptativa na DP. A maioria dos estudos relatou a presença massiva de linfócitos T, tanto TCD4 quanto TCD8, mas não uma presença expressiva de linfócitos B (HIRSCH; STANDAERT, 2021). Nesse contexto, os estudos indicam uma participação muito importante das moléculas TCD4 no processo de neurodegeneração, quando essas diferenciam-se em células Th1 (WANG et al., 2022) e Th17 (HIRSCH; STANDAERT, 2021). As células Th1 produzem fatores pró-inflamatórios como IFN- γ - o qual ativa MHC I, aumentando a quantidade de linfócitos TCD8 (HIRSCH; STANDAERT, 2021; LIU; CHEN; CHANG, 2022) -, TNF- α - o qual induz a perda progressiva de neurônios dopaminérgicos (LIU; CHEN; CHANG, 2022) -, e IL-2 - a qual desempenha um papel crucial no incentivo a proliferação de células T, em especial, na expansão das células Treg (T reguladoras) e na mediação da morte celular induzida pela inflamação (LIU; CHEN; CHANG, 2022; WANG et al., 2022). As células Th17, por sua parte, aumentam a neurodegeneração induzida pelo acúmulo da α -syn (HIRSCH; STANDAERT, 2021; LIU; CHEN; CHANG, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A compreensão da neuroinflamação na doença de Parkinson é essencial para desvendar as causas que levam à degeneração neuronal e sintomas associados, além de auxiliar na compreensão das consequências da morte neuronal. Entender esse processo oferece a possibilidade de identificar novos alvos terapêuticos e desenvolver estratégias para resposta inflamatória modular no cérebro, reduzindo a progressão da doença e aliviando os sintomas dessa doença neurodegenerativa debilitante.

Palavras-chave: Doença de Parkinson. Neuroinflamação. α -sin.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



HIRSCH, Etienne C.; HUNOT, Stéphane. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *The Lancet. Neurology*, [S. l.], v. 8, n. 4, p. 382–397, 2009. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70062-6.

HIRSCH, Etienne C.; STANDAERT, David G. Ten Unsolved Questions About Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, [S. l.], v. 36, n. 1, p. 16–24, 2021. DOI: 10.1002/mds.28075.

LIU, Tsai-Wei; CHEN, Chiung-Mei; CHANG, Kuo-Hsuan. Biomarker of Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, [S. l.], v. 23, n. 8, p. 4148, 2022. DOI: 10.3390/ijms23084148.

WANG, Tai et al. Neuroinflammation in Parkinson's Disease: Triggers, Mechanisms, and Immunotherapies. *The Neuroscientist*, [S. l.], v. 28, n. 4, p. 364–381, 2022. DOI: 10.1177/1073858421991066.