

PREDISPOSIÇÃO ÀS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS DURANTE O ENVELHECIMENTO

PREDISPOSITION TO NEURODEGENERATIVE DISEASES DURING THE AGING

Patrycy Assis Noronha TAVARES²; Igor Patrik Ramos NEGRÃO³ e Rafael Rodrigues LIMA⁴

RESUMO

Objetivo: estudar o envelhecimento do sistema nervoso central SNC. **Método:** revisão de literatura. **Considerações finais:** os achados indicam que as alterações moleculares responsáveis pelo envelhecimento do sistema nervoso, associadas à presença de mutações gênicas, podem desencadear a neurodegeneração, aumentando a frequência dessas doenças na população idosa. **DESCRITORES:** envelhecimento, desordens neurodegenerativas, oxidativo, neuroinflamação.

INTRODUÇÃO

Nos últimos 50 anos, a população mundial passou por uma notável revolução demográfica, caracterizada pela redução dos registros de natalidade e mortalidade e aumento da expectativa de vida²⁴.

De acordo com a Organização das Nações Unidas (ONU), a proporção de idosos no planeta continuará aumentando, atualmente de um idoso em cada dez pessoas, para uma proporção de 1:5 em 2050 e de 1:3 em 2150²⁴.

O envelhecimento da população mundial é um fator de risco ao aumento da incidência de Desordens Neurodegenerativas (DNs), pois, as disfunções celulares responsáveis pelo envelhecimento do SNC

são também responsáveis pelo desenvolvimento dessas doenças²⁶.

Este artigo aborda uma revisão bibliográfica de três disfunções celulares envolvidas tanto com o envelhecimento do SNC e como com as DNs: danos no ácido desoxirribonucléico (DNA), estresse oxidativo e neuroinflamação.

O levantamento bibliográfico foi realizado no banco de dados PubMed, entre os anos 1989 e 2010 (Figura 1), com os seguintes títulos de pesquisa:

- Aging of brain and Damage in the Nuclear DNA of neurons.
- Aging of brain and oxidative stress in the neurons.
- Aging of brain and neuroinflammatory response.

ENVELHECIMENTO E NEURODEGENERAÇÃO

Ao longo do envelhecimento ocorre o declínio das funções fisiológicas e o aumento do risco de desenvolvimento de Desordens Neurodegenerativas (DNs), como a doença de Alzheimer (DA), Doença de Parkinson (DP), Doença de Huntington (DH) e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)²⁶.

Estudos mostram que o envelhecimento *per si* pode desencadear a

instalação de uma Desordem Neurodegenerativa (DN), pois, as alterações celulares que ocorrem ao longo do envelhecimento estão associadas a essas doenças². Entre as alterações celulares destaca-se o acúmulo de danos no DNA nuclear (DNAn) de neurônios do Neocórtex e do Hipocampo².

¹ Pesquisa realizada no Laboratório de Neuroproteção e Neuroregeneração Experimental-Universidade Federal do Pará.

² Mestre em Neurociências e Biologia Celular- Universidade Federal do Pará.

³ Biólogo- Centro Universitário do Pará.

⁴ Professor do Instituto de Ciências Biológicas- Universidade Federal do Pará.

Os neurônios do neocórtex e do hipocampo aumentam também a produção de Espécies Reativas do Oxigênio (ERO) e citocinas inflamatórias, causando danos oxidativos de biomoléculas e desenvolvimento de resposta inflamatória crônica, respectivamente⁵. Essas mesmas alterações são encontradas nas DN⁵.

ENVELHECIMENTO CEREBRAL E DANOS NO DNA NUCLEAR

O DNA nuclear (DNAn) dos neurônios é continuamente danificado por oxidação e metilação e reparado por enzimas reparadoras; no entanto, durante o envelhecimento cerebral, mutações comprometem os genes codificadores das enzimas de reparo, reduzindo a eficiência desse sistema^{2,5}. O resultado disso é o acúmulo de mutações no DNAn dos neurônios ao longo do tempo^{2,5}.

Neurônios com DNAn e DNA mitocondrial (DNAm) danificados acumulam-se principalmente no neocórtex e hipocampo de roedores e humanos envelhecidos²⁶. Esses danos no DNAn, bem como em proteínas e lipídeos, são ocasionados pelas Espécies Reativas do Oxigênio (ERO) geradas na respiração mitocondrial e têm papel crítico no envelhecimento e patogênese de DN^s, tais como as doenças de Parkinson, Alzheimer e Esclerose lateral amiotrófica¹¹.

As biomoléculas danificadas acumulam-se e provocam distúrbios na expressão gênica e síntese protéica, além de

ENVELHECIMENTO CEREBRAL E ESTRESSE OXIDATIVO

O aumento do estresse oxidativo é uma das principais fatores envolvidos com o envelhecimento do SNC e surgimento de DN^s²³. A hipo-perfusão cerebral associada ao envelhecimento aumenta a produção de ERO e causa distúrbios mitocondriais, levando ao aumento do estresse oxidativo¹.

A elevada suscetibilidade do cérebro ao estresse oxidativo deve-se ao seu alto

Portanto, os distúrbios na fisiologia de neurônios em regiões específicas do cérebro, ao longo do envelhecimento, podem desencadear o declínio progressivo de funções cerebrais e o surgimento de desordens neurodegenerativas⁵.

amplificarem a produção de radicais livres, formação de agregados protéicos e induzirem à reposta neuroinflamatória crônica¹⁸. Além disso, biomoléculas danificadas causam *dowregulation* de genes envolvidos na plasticidade sináptica, transporte vesicular e funções mitocondriais e *upregulation* de genes de resposta ao estresse e resposta oxidante; uma característica celular tipicamente encontrada em neurônios de indivíduos idosos¹⁸.

Neurônios com DNAn altamente danificado são encontrados principalmente no neocórtex, hipocampo e estriato de animais modelos de DN^s, sendo os responsáveis pelo declínio cognitivo e déficits de memória espacial observados em testes comportamentais²⁶.

Portanto, o acúmulo de danos no DNA de neurônios em regiões cerebrais específicas é um fator importante para o desenvolvimento de DN^s. O estudo dos mecanismos moleculares envolvidos na vulnerabilidade ao acúmulo de mutações gênicas é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas contra essas doenças no cérebro envelhecido.

consumo de oxigênio, grandes quantidades de cadeias lipídicas insaturadas, abundância de íons metálicos e baixa disponibilidade de enzimas antioxidantes¹⁴. Áreas como neocórtex, hipocampo e cerebelo, são mais vulneráveis aos danos causados pelas ERO²⁵.

A alta concentração de ERO na cadeia respiratória mitocondrial causa oxidação de lipídeos, proteínas, do DNA nuclear e do DNA mitocondrial¹², além de distúrbios na regulação da expressão gênica e

erros na codificação de proteínas²¹. O dano oxidativo do RNA é também comumente encontrado nas Doenças de Alzheimer, Parkinson e ELA⁶.

As biomoléculas danificadas podem desencadear a neuroinflamação através da ativação do fator transcricional $\kappa\beta$, um processo encontrado ao longo do envelhecimento do SN e nas DNs⁹.

As disfunções desencadeadas pelo excesso de ERO são encontradas em várias DNs²⁷. Na doença de Alzheimer, ERO causam mutações de perda de função no gene da presilina1, uma enzima responsável pela clivagem da proteína precursora amilóide (PPA) em proteína β -amilóide, ocasionando acúmulo da PPA, formação de placas senis e déficits de memória em ratos modelos dessa doença¹⁴. Nas doenças de Parkinson, Huntington e ELA o aumento do estresse oxidativo e dos danos no DNA são

ENVELHECIMENTO CEREBRAL E RESPOSTA NEUROINFLAMATÓRIA

O envelhecimento do SNC é acompanhado de resposta inflamatória crônica, desencadeada principalmente pela deposição de proteínas como o peptídeo β -amilóide¹⁰.

Essa resposta inflamatória crônica deve-se, também, à hiper-ativação de astrócitos e células microglias, os quais produzem citocinas inflamatórias, tais como TNF α (do inglês, Tumor necrosis factor-alpha), IL-1 β (interleucina-1 β) e interferon- γ , principalmente no neocórtex, hipocampo e cerebelo⁴.

A neuroinflamação crônica é um fator de risco para a doença de Alzheimer²², pois, citocinas em excesso são neuro-tóxicas¹⁷ e estimulam a síntese do peptídeo β -amilóide e a produção de agregados protéicos prejudiciais à fisiologia celular³.

A hiper-ativação microglia também pode ser causada por infecções sistêmicas, resultando na produção de elevados níveis de citocinas inflamatórias no cérebro¹³. Em roedores velhos, por exemplo, a indução de

responsáveis pela apoptose ou morte celular programada neural⁸.

O acúmulo do peptídeo β -amilóide induzido pelo estresse oxidativo é considerado um fator de risco ao surgimento da doença de Alzheimer em indivíduos velhos, pois, causa disfunções sinápticas e aumento progressivo da resposta neuroinflamatória¹⁵. Lesões oxidativas do DNAn e disfunções mitocondriais são também observadas em neurônios dopaminérgicos nigro-estriatais de pacientes com doença de Parkinson²⁰.

Logo, o estresse oxidativo e a quantidade de biomoléculas alteradas aumentam normalmente ao longo do envelhecimento do SNC, afetando principalmente algumas áreas cerebrais, contudo, mutações gênicas podem amplificar esses processos e levar ao desenvolvimento de DNs.

inflamação através da estimulação do sistema imune inato com lipopolissacarídeo (LPS), causa neuroinflamação, déficits cognitivos e comportamento depressivo, indicando que a resposta inflamatória é um fator importante para o envelhecimento cerebral¹⁶.

As citocinas inflamatórias localizadas no hipocampo de ratos velhos prejudicam o processo de consolidação da memória¹⁹ e são, também, encontradas no hipocampo de portadores da doença de Alzheimer¹⁹. Foi demonstrado que a injeção de LPS no hipocampo de camundongos velhos causa ativação microglial, elevação dos níveis de citocinas inflamatórias e maiores déficits cognitivos que no hipocampo de animais jovens, sugerindo que o cérebro de roedores velhos responde mais acentuadamente à infecção; uma condição que pode propiciar o desenvolvimento de DNs⁷.

Portanto, altos níveis de citocinas inflamatórias no cérebro estão associados com a predisposição às DNs em indivíduos com idade avançada. A regulação da neuroinflamação é um importante mecanismo de redução da toxicidade, neurodegeneração e, portanto, prevenção de DNs.

CONCLUSÃO

O acúmulo de mutações gênicas, o estresse oxidativo excessivo e a resposta neuroinflamatória crônica são as principais disfunções celulares envolvidas no envelhecimento do SNC e em DNs. Investigações sobre como o aumento desses

processos predispõe à neurodegeneração em pessoas idosas indicará estratégias que poderão melhorar a eficácia dos tratamentos ou, ainda, poderão permitir a antecipação dos tratamentos.

SUMMARY

PREDISPOSITION TO NEURODEGENERATIVE DISEASES DURING THE AGING

Patrycy Assis Noronha TAVARES, Igor Patrik Ramos NEGRÃO e Rafael Rodrigues LIMA.

During the Central Nervous System's aging happens increase of the genic mutations, of the oxidative stress and of the neuroinflammation. Those molecular and cellular changes happens in all Central Nervous System (CNS), but affect mainly some brain's areas, such as neocortex, hippocampus and striatum. Those regions are the main areas of the brain engaged in Neurodegenerative disorders (NDs) in the elderly. Studies showed that neurons in these regions are more vulnerable to neurodegeneration because they inherited genic mutations that amplify the cellular dysfunctions normally involved in the Central Nervous System's aging. These findings indicate that the molecular changes responsible for aging of CNS triggers neurodegeneration, being therefore, important risk's factors for the increased frequency of DNs in population.

KEY WORDS: aging, cerebrum, oxidative stress, neurodegenerative diseases.

REFERÊNCIAS

1. Aaliev, G; Palacios, HH; Walrafen, B; Lipsitt, AE; Obrenovich, ME & Morales, L. Brain mitochondria as a primary target in the development of treatment strategies for Alzheimer disease. *Int J Biochem Cell Biol*, v.41, p.1989-2004. 2009.
2. Best, BP. Nuclear DNA damage as a direct cause of aging. *Rejuvenation Res*, v.12, p.199-208. 2009.
3. Blasko, I; Marx, F; Steiner, E; Hartmann, T & Grubeck-Loebenstien, B. TNFalpha plus IFNgamma induce the production of Alzheimer beta-amyloid peptides and decrease the secretion of APPs. *FASEB J*, v.13, p.63-8. 1999.
4. Blasko, I; Stampfer-Kountchev, M; Robatscher, P; Veerhuis, R; Eikelenboom, P & Grubeck-Loebenstien, B. How chronic inflammation can affect the brain and support the development of Alzheimer's disease in old age: the role of microglia and astrocytes. *Aging Cell*, v.3, p.169-76. 2004.
5. Brasnjevic, I; Hof, P R; Steinbusch, HW & Schmitz, C. Accumulation of nuclear DNA damage or neuron loss: molecular basis for a new approach to understanding selective neuronal vulnerability in neurodegenerative diseases. *DNA Repair (Amst)*, v.7, p.1087-97. 2008.
6. Cao, X; Yeo, G; Muotri, AR; Kuwabara, T & Gage, FH. Noncoding RNAs in the mammalian central nervous system. *Annu Rev Neurosci*, v.29, p.77-103. 2006.
7. Chen, J; Buchanan, JB; Sparkman, NL; Godbout, JP; Freund, GG & Johnson, RW. Neuro inflammation and disruption in working memory in aged mice after acute stimulation of the peripheral innate immune system. *Brain, Behavior, and Immunity* v. 22, p.301 – 311. 2008.
8. Danielson, SR & Andersen, JK. Oxidative and nitrate protein modifications in Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med*, v.44, p.1787-94. 2008.

9. De Magalhaes, JP. Human disease-associated mitochondrial mutations fixed in nonhuman primates. *J Mol Evol*, v.61, p.491-7. 2005.
10. Deng, XH; Bertini, G; Xu, Y-Z; Yan, Z & Bentivoglio, M. Cytokine-induced activation of glial cells in the mouse brain is enhanced at an advanced age. *Neuroscience* v.141, p.645 – 661. 2006.
11. Fishel, ML; Vasko, MR & Kelley, MR. DNA repair in neurons: So if they don't divide what's to repair? *Mutation Research* v.614, p.24 – 36. 2007.
12. Fukui, H & Moraes, CT. The mitochondrial impairment, oxidative stress and neurodegeneration connection: reality or just an attractive hypothesis? *Trends Neurosci*, v.31, p.251-6. 2008.
13. Godbout, JP; Moreau, M; Lestage, J; Chen, J; Sparkman, NL, JOC, Castanon, N; Kelley, KW; Dantzer, R & Johnson, RW. Aging exacerbates depressive-like behavior in mice in response to activation of the peripheral innate immune system. *Neuropsychopharmacology*, v.33, p.2341-51. 2008.
14. Gu, F; Zhu, M; Shi, J; Hu, Y & Zhao, Z. Enhanced oxidative stress is an early event during development of Alzheimer-like pathologies in presenilin conditional knock-out mice. *Neurosci Lett*, v.440, p.44-8. 2008.
15. Harman, D. Alzheimer's disease pathogenesis: role of aging. *Ann N Y Acad Sci*, v.1067, p.454-60. 2006.
16. Henry, CJ; Huang, Y; Wynne, AM & Godbout, JP. Peripheral lipopolysaccharide (LPS) challenge promotes microglial hyperactivity in aged mice that is associated with exaggerated induction of both pro-inflammatory IL-1beta and anti-inflammatory IL-10 cytokines. *Brain Behav Immun*, v.23, p.309-17. 2009.
17. Jeohn, GH; Kong, LY; Wilson, B; Hudson, P & Hong, JS. Synergistic neurotoxic effects of combined treatments with cytokines in murine primary mixed neuron/glia cultures. *J Neuroimmunol*, v.85, p.1-10. 1998.
18. Lu, T; Pan, Y; Kao, SY; Li, C; Kohane, I; Chan, J & Yankner, BA. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. *Nature*, v.429, p.883-91. 2004.
19. Minogue, AM; Lynch, AM; Loane, DJ; Herron, CE. & Lynch, MA. Modulation of amyloid-beta-induced and age-associated changes in rat hippocampus by eicosapentaenoic acid. *J Neurochem*, v.103, p.914-26. 2007.
20. Nakabeppu, Y; Daisuke, T; Yamaguchi, H & Sakumi, K. Oxidative Damage in Nucleic Acids and Parkinson's Disease. *Journal of Neuroscience Research*, v.85, p.919 – 934. 2007.
21. Nunomura, A; Hofer, T; Moreira, PI; Castellani, RJ; Smith, M A & Perry, G. RNA oxidation in Alzheimer disease and related neurodegenerative disorders. *Acta Neuropathol*, v.118, p.151-66. 2009.
22. Sastre, M; Klockgether, T & Heneka, M T. Contribution of inflammatory processes to Alzheimer's disease: molecular mechanisms. *Int J Dev Neurosci*, v.24, p.167-76. 2006.
23. Tomobe, K & Nomura, Y. Neurochemistry, neuropathology, and heredity in SAMP8: a mouse model of senescence. *Neurochem Res*, v.34, p.660-9. 2009.
24. UNITED NATIONS. Programme on ageing: *The Ageing of the World's Population 2009; 2009.*
25. Wang, X; Zaidi, A; Pal, R; Garrett, A.S; Bracer, R; Chen, XW; Michaelis, ML & Michaelis, EK. Genomic and biochemical approaches in the discovery of mechanisms for selective neuronal vulnerability to oxidative stress. *BMC Neurosci*, v.10, p.12. 2009.
26. Weissman, L; De Souza-Pinto, NC; Stevnsner, T & Bohr, VA. DNA repair, mitochondria, and neurodegeneration. *Neuroscience*, v.145, p.1318-29. 2007.
27. Yang, JL; Weissman, L; Bohr, VA & Mattson, MP. Mitochondrial DNA damage and repair in neurodegenerative disorders. *DNA Repair (Amst)*, v.7, p.1110-20. 2008.

Endereço para Correspondência:

Patrycy Assis Noronha Tavares
 Rua Veiga Cabral , 847, Belém-Pará
 Fone: 091-91370804
 E-mail: patrycytavares@gmail.com

Recebido em 17.11.2010 – Aprovado em 29.02.2011