

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Instituto de Ciências Biológicas - Departamento de Farmacologia

Especialização em Farmacologia

Ana Carolina Greis Antunes

PAPEL DA ALFA-SINUCLEÍNA ASSOCIADA À DOENÇA DE PARKINSON

Belo Horizonte

2020

Ana Carolina Greis Antunes

PAPEL DA ALFA-SINUCLEÍNA ASSOCIADA À DOENÇA DE PARKINSON

Monografia de especialização apresentada ao Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial, para obtenção de título de Especialista em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Helton José dos Reis

Belo Horizonte

2020

043

Antunes, Ana Carolina Greis.

Papel da alfa-sinucleína associada à Doença de Parkinson [manuscrito] /
Ana Carolina Greis Antunes. – 2020.

33 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Prof. Dr. Helton José dos Reis.

Monografia de especialização apresentada ao Departamento de
Farmacologia do Instituto de Ciências Biológicas, da Universidade Federal de
Minas Gerais, como requisito parcial, para obtenção de título de Especialista
em Farmacologia.

1. Farmacologia. 2. Doença de Parkinson. 3. alfa-sinucleína. 4. Degeneração
Neural. I. Reis, Helton José dos. II. Universidade Federal de Minas Gerais.
Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 615



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

"PAPEL DA ALFA-SINUCLEÍNA ASSOCIADA À DOENÇA DE PARKINSON".

Ana Carolina Greis Antunes

Monografia de Especialização defendida e aprovada no dia **28 de fevereiro de 2020**, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof. Dr. Antônio Carlos Pinheiro de Oliveira

Universidade Federal de Minas Gerais

Me. Giovanni Freitas Gomes

Universidade Federal de Minas Gerais

Prof. Dr. Helton do Reis

Universidade Federal de Minas Gerais

Orientador

Belo Horizonte, 28 de outubro de 2024.

Assinatura do coordenador do curso:



Documento assinado eletronicamente por **Stefany Bruno de Assis Cau, Professor do Magistério Superior**, em 29/10/2024, às 09:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3679565** e o código CRC **2AD1D1EB**.

Referência: Processo nº 23072.260719/2024-35

SEI nº 3679565

RESUMO

A doença de Parkinson é uma doença neurológica progressiva, onde há perda de neurônios dopaminérgicos, primordialmente na substância negra em sua porção compacta e pela presença de corpos de Lewy, agregados maioritariamente compostos pelas proteínas alfa-sinucleína e ubiquitina. É possível verificar uma depleção de dopamina na área de projeção dos neurônios, sendo considerada a principal causa de parkinsonismo. Esta doença não possui cura e envolve fatores genéticos e ambientais, que desencadeiam alterações motoras e não motoras capazes de se assemelhar a outras doenças, dificultando o diagnóstico médico. A deposição de aglomerados proteicos conhecidos como corpos de Lewy e neuritos de Lewy, que ocorrem no interior dos neurônios no cérebro, caracterizam histopatologicamente a DP. Em determinadas circunstâncias, tais como, duplicação, mutação gênica, aumento da concentração da proteína ou presença de ligantes específicos, a alfa-sinucleína pode sofrer mudanças conformacionais, onde sua estrutura formará agregados tóxicos e placas amilóides com maior resistência à degradação proteolítica e aparência fibrilar. Trata-se de uma revisão de literatura de caráter descritivo, onde se utilizou a base de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Literatura Internacional em Ciência da Saúde (MEDLINE)/ PUBMED. Os critérios de inclusão foram: artigos disponibilizados na íntegra, datados entre 2000 e 2019, em idiomas inglês e/ou português. Ao final deste estudo pode concluir que, se as espécies oligoméricas de α -Syn são a principal causa de toxicidade na DP, há necessidade de investimentos para novas pesquisas e entendimento no que se refere às conformações da proteína alfa-sinucleína elucidando suas características, já que a mesma pode se alterar conforme o ambiente fisiológico em que está inserida.

Palavras chave: Doença de Parkinson, alfa-sinucleína, neurodegeneração.

ABSTRACT

Parkinson's disease is a progressive neurological disease, where there is loss of dopaminergic neurons, primarily in the substantia nigra in its compact portion and by the presence of Lewy bodies, aggregates composed mainly of alpha-synuclein and ubiquitin proteins. It is possible to verify dopamine depletion in the projection area of the neurons, being considered the main cause of parkinsonism. This disease has no cure and involves genetic and environmental factors, which trigger motor and non-motor alterations capable of resembling other diseases, making medical diagnosis difficult. The deposition of protein clusters known as Lewy bodies and Lewy neurites, which occur within the neurons in the brain, characterize histopathologically the PD. In certain circumstances, such as duplication, gene mutation, increased protein concentration or presence of specific ligands, α -Syn may undergo conformational changes, where its structure will form toxic aggregates and amyloid plaques with greater resistance to proteolytic degradation and fibrillar appearance . It is a literature review of a descriptive nature, where the Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) and International Literature on Health Science (MEDLINE) / PUBMED. The inclusion criteria were: articles made available in full, dated between 2000 and 2019, in English and / or Portuguese languages. At the end of this study it can be concluded that, if α -Syn oligomeric species are the main cause of PD toxicity, there is a need for investments for new research and understanding regarding the conformations of alpha-synuclein protein elucidating its characteristics, since it can change according to the physiological environment in which it is inserted.

Key words: Parkinson's disease, alpha-synuclein, neurodegeneration.

LISTA DE ABREVIATURAS

α -Syn	alfa-sinucleína
AADC	Enzima Aromática Descarboxilase
DA	Dopamina
DP	Doença de Parkinson
ERO	Espécie Reativa de Oxigênio
L-dopa	Levodopa
MAO-B	Monoaminoxidase-B
MPT	Modificações pós-traducionais
OMS	Organização Mundial de Saúde
SN	Substância Negra
SNARE	N-ethylmaleimide sensitive fator attachment protein receptor - proteína receptora do fator de acoplamento sensível à N-etilmaleimida
SNC	Sistema Nervoso Central
TH	Enzima Tirosina Hidroxilase
VMAT	Transportador Vesicular de Monoaminas

SUMÁRIO

1. Introdução.....	9
2. Objetivos.....	11
2.1. Objetivos gerais.....	11
2.2. Objetivos específicos.....	11
3. Justificativa.....	12
4. Metodologia.....	13
5. Revisão de literatura.....	14
5.1. Doença de Parkinson.....	14
5.2. Principais características da alfa sinucleína.....	16
6. Conclusão.....	25
7. Referências Bibliográficas.....	27

1. Introdução

A doença de Parkinson (DP) é uma patologia crônica que caracteriza-se pela perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra (SN) e pela presença de inclusões intracitoplasmáticas da proteína alfa-sinucleína, conhecidas como corpos de Lewy (DAUER & PRZEDORSKI, 2003).

Considerada o segundo transtorno neurodegenerativo mais prevalente em todo mundo (SPRENGER & POEWE, 2013), a DP é precedida apenas pela doença de Alzheimer (KALIA & LANG, 2015). Estima-se que, aproximadamente, 1% da população mundial com idade superior a 65 anos tenham a doença (MUANGPAISAN et. al, 2011, SPRENGER & POEWE, 2013). No Brasil a prevalência é de 160 casos por 100 mil habitantes (OMS, 2017).

A DP geralmente manifesta-se em pessoas de faixa etária entre 50 a 70 anos de idade, sendo raros os casos diagnosticados antes dos 40 anos ou abaixo dos 21 (MUANGPAISAN et al., 2011). Seu início geralmente é insidioso, mas admite-se que resulte de uma combinação de fatores genéticos e ambientais. Sendo que o fator de risco principal é a idade, uma vez que aumenta a predisposição da DP em decorrer do envelhecimento humano (OLANOW & SCHAPIRA, 2013; VOLTA, 2015).

A perda celular de neurônios da substância negra provoca déficits na estimulação dopaminérgica do corpo estriado desencadeando alterações funcionais em estruturas cerebrais, conhecidos como núcleos da base, resultando nos sintomas clássicos da doença, como, tremor de repouso, rigidez, instabilidade postural e bradicinesia (PRZEDBORSKI, 2017)

No momento em que os sinais e sintomas clínicos da DP são detectados, cerca de 60% dos neurônios dopaminérgicos na SN e 80% do conteúdo de DA no corpo estriado já está inferior ao normal ou esgotado (DAUER & PRZEDBORSKI, 2003).

Sintomas não-motores também são observados na DP; incluem, comprometimento cognitivo, sintomas psiquiátricos, que variam de ansiedade, apatia e depressão, processos demenciais, além de transtorno de humor e distúrbios do sono (CHEN & TSAI, 2010). Alguns sintomas podem surgir como consequência das alterações motoras, tais como, disfunção autonômica, dor, fadiga, disfunção olfativa e distúrbios gastrintestinais (CHEN & TSAI, 2010).

O tratamento da DP consiste apenas na interrupção dos sintomas, não havendo cura (SPRENGER & POEWE, 2013). A terapia farmacológica baseia-se na reposição dopaminérgica, por um precursor de DA, a L-3, 4-dihidroxifenilalanina (Levodopa®). A Levodopa (L-dopa) é o medicamento de primeira escolha, não havendo contraindicações absolutas, considerado eficaz para praticamente todos os pacientes (GUYTON & HALL, 2002; SAMII et. al, 2004). Apresenta melhor resposta terapêutica nas fases iniciais da doença, perdendo sua eficiência a longo prazo, podendo acarretar flutuações no desempenho motor e distúrbios cognitivos, representando esta, uma limitação para seu uso (POEWE, 2010).

Outros fármacos podem ser associados a L-dopa na tentativa de moderar estas complicações, entre eles, agonistas da dopamina, que atuam diretamente sobre o receptor de dopamina; inibidores da monoaminaoxidase-B (MAO-B), que aumentam os níveis de dopamina sinápticas por bloqueio do metabolismo oxidativo da dopamina central; e inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT), os quais aumentam a meia-vida de eliminação e a biodisponibilidade da levodopa bloqueando seu metabolismo. Ainda não há terapia capaz de interromper a progressão ou sintomas totais da doença (OLANOW & SCHAPIRA, 2013).

Portanto, encontrar um tratamento neuroprotetor ou possíveis alvos terapêuticos, bem como biomarcadores é de suma importância no que cerne o contexto da doença de Parkinson. Muitos avanços têm se fortalecido em relação a etiologia da DP e tratamento, devido a estudos post mortem e fatores genéticos (SCHAPIRA et. al, 2014). Neste sentido, esse estudo tem como finalidade discutir sobre as funções da alfa-sinucleína e sua relação com a DP.

2. Objetivos

2.1. Objetivos gerais

- Discutir sobre as funções da alfa-sinucleína e sua relação com a DP.

2.2. Objetivos específicos

- Descrever as possíveis funções da alfa-sinucleína;
- Correlacionar às mutações que ocorrem com alfa-sinucleína com o surgimento da DP.

3. Justificativa

Vivemos em uma sociedade que está em constante evolução e envelhecimento, sendo a DP considerada o segundo transtorno neurodegenerativo mais prevalente em todo mundo.

A etiologia da DP ainda é desconhecida, uma das hipóteses é o estresse oxidativo e anormalidades mitocondriais. Acredita-se que a alfa-sinucleína em determinadas circunstâncias, tal como duplicação ou mutação gênica pode sofrer mudanças conformacionais formando aglomerados que desencadeiam a morte dos neurônios na área do cérebro responsável pelo controle motor, assim, estaria envolvida nos mecanismos patogênicos que conduzem a doença (PERFEITO & REGO, 2012).

O diagnóstico conclusivo da DP atualmente ocorre *post mortem*, devido a um espectro clínico variável e sobreposição de outros fatores neurológicos, esse diagnóstico normalmente é dificultado, o que leva a atrasos no início do tratamento, bem como o uso inapropriado de alguns medicamentos. O tratamento, portanto, é indicado a partir do surgimento dos sintomas clássicos, além de não existir marcadores biológicos que diferenciem estas condições clínicas.

Neste sentido, evidenciar biomarcadores, auxiliaria o diagnóstico real e precoce, garantindo a introdução de um tratamento mais eficaz para os sintomas. A inexistência da cura, bem como a deficiência dos tratamentos disponíveis, resulta na necessidade de encontrar um tratamento neuroprotetor ou possíveis alvos terapêuticos, para assegurar a criação ou ação de novos fármacos. Dentro desta perspectiva, o presente estudo visa analisar a conexão entre alfa-sinucleína e a DP.

4. Metodologia

Trata-se de uma revisão de literatura de caráter descritivo, onde foram utilizados materiais publicados em livros, dissertações, teses e artigos científicos.

Foi pesquisado na base de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Literatura Internacional em Ciência da Saúde (MEDLINE)/ PUBMED.

Os critérios de inclusão foram: artigos disponibilizados na íntegra, datados entre 2000 e 2019, em idiomas inglês e/ou português.

Os termos usados para a pesquisa foram: “Parkinson’s Disease”, “Treatment Parkinsons Disease”, “protein aggregation and Parkinson's disease”, “alfa-sinucleína and parkinson's disease”.

Esses critérios de busca foram satisfatórios para atender os objetivos do trabalho.

5. Revisão de literatura

5.1. Doença de Parkinson

A primeira descrição da doença de Parkinson ocorreu em 1817 pelo médico britânico James Parkinson. Ele realizou um estudo em Londres, intitulado “Um ensaio sobre a paralisia agitante”, onde caracterizou a DP como uma doença neurodegenerativa, capaz de acarretar alterações motoras, como rigidez, bradicinesia, tremor de repouso e instabilidade postural. As alterações não motoras foram caracterizadas como distúrbios neuropsiquiátricos, autonômicos e sensitivos (PARKINSON, 1817, apud PRZEDBORSKI, 2017).

A DP é uma doença neurológica progressiva, onde há perda de neurônios dopaminérgicos, primordialmente na substância negra (SN) em sua porção compacta e pela presença de corpos de Lewy, agregados majoritariamente compostos pelas proteínas alfa-sinucleína e ubiquitina. É possível verificar uma depleção de dopamina (DA) na área de projeção dos neurônios, sendo considerada a principal causa de parkinsonismo (WERNECK, 2010). Autores sugerem que as alterações se iniciam no núcleo motor dorsal do vago e olfativo anterior. Evidenciaram ainda a sua progressão caudo-rostral e por consequência o envolvimento de outros núcleos e sistemas (MATTOS, 2008). Destacaram que a doença evolui em seis estágios neuropatológicos, comprometendo vários neurotransmissores (norepinefrina, serotonina, acetilcolina e GABA), levando a múltiplas manifestações clínicas (BRAAK, 2003).

O parkinsonismo é uma síndrome definida pela presença de sinais motores tidos como cardinais; acinesia, também chamada de bradicinesia, instabilidade postural, tremor de repouso e rigidez muscular (JANKOVIC, 2008, PRZEDBORSKI, 2017). Este termo parkinsonismo, refere-se a uma vasta categoria de doenças que apresentam sintomas semelhantes a DP, classificados em parkinsonismo primário ou idiopático, secundário, atípico ou “*plus*” e devido a outras causas não definidas (DICKSON, 2012).

Dentre os sintomas motores a acinesia é o mais comum, atingindo cerca de 80% dos pacientes (JANKOVIC, 2008), sendo responsáveis pelo empobrecimento e lentidão dos movimentos. A acinesia caracteriza-se pela diminuição progressiva da velocidade ou da amplitude dos movimentos, podendo culminar na interrupção completa dos movimentos. Outras manifestações de acinesia são a hipomimia, onde a face é inexpressiva ou imóvel; a hipofonese, que é marcada pela redução do

volume da voz e a micrografia são uma redução da caligrafia, quase imperceptível (ANDRADE *et al.*, 2017).

O tremor de repouso ocorre quando o paciente se encontra com os membros relaxados e apoiados numa superfície, sem ação da gravidade. O mais comum na DP é o tremor pelo processo de adução-abdução do polegar e flexão-extensão dos restantes dos dedos. Pode haver também um tremor postural de frequência mais rápida que o de repouso, bem como tremor da língua ou do mento; o tremor da cabeça é excepcionalmente raro na DP e coloca o diagnóstico em dúvida (ANDRADE *et al.*, 2017). O tremor parkinsoniano sofre influências diversas, intensificando-se com a fadiga e com a tensão emocional (ANDRÉ, 2004).

A rigidez muscular é global e plástica, caracterizada pela permanência dos membros nas atitudes posturais que lhe são impostas (MIRANDA *et al.*, 2006). A sensação de resistência na movimentação passiva de um membro, ao longo de todo o movimento, na flexão e na extensão, não é alterada pela velocidade da movimentação e aumenta com a movimentação ativa simultânea de outro membro (manobra “de ativação” ou de *Froment*) (BARBOSA *et al.*, 2005)

Movimentos automáticos como deglutição automática da saliva e a tosse estão também comprometidos. O paciente torna-se incapaz de deglutir automaticamente a saliva, principalmente quando sentados e com a cabeça inclinada em posição anterior, fazendo com que muitas vezes ele não perceba que está babando. A tosse pode ser defeituosa podendo haver o risco de infecções respiratórias. Infelizmente, o tratamento não restaura qualquer desses defeitos do movimento automático a um grau significativo (MIRANDA *et al.*, 2006).

As características não motoras incluem disfunção olfativa, comprometimento cognitivo, distúrbios gastrintestinais, sintomas psiquiátricos, que variam de ansiedade, apatia e depressão à demência, distúrbios do sono, disfunção autonômica, dor e fadiga (CHEN & TSAI, 2010). O estado psíquico do parkinsoniano pode dar a falsa impressão de deterioração intelectual em virtude da inexpressividade facial e do componente bradicinético do quadro (KALIA & LANG, 2015).

Vários mecanismos foram elencados como cruciais para a patogênese da DP; sendo eles, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, agregação incorreta de proteínas, neuroinflamação, excitotoxicidade e perdas de fatores tróficos (DUTY & JENNER, 2011).

No que se referem aos fatores ambientais, alguns estudos afirmam que a exposição prolongada a pesticidas, herbicidas, como exemplo, paraquat e metais pesados, predisponha a incidência de DP. Os metais pesados que não seja degradado no meio ambiente podem se acumular no cérebro e em outros tecidos, ampliando as chances de haver neurodegeneração (PAN-MONTOJO & REICHMANN, 2014).

Eriksen e colaboradores (2005), afirmaram que a etiologia do transtorno de Parkinson está associada, em aproximadamente 10%, a mutações autossômicas, podendo ser dominantes ou recessivas, acometendo pelo menos sete genes (ERIKSEN *et. al.*, 2005). As mutações, em sua maioria, são causadas por enovelamento e agregação proteica anormal, ajudadas e incitadas por outros mecanismos. Sendo as principais proteínas afetadas: alfa-sinucleína (α -Syn), Parkin, LRRK2 e quinases ricas em leucinas (DUTY & JENNER, 2011).

A primeira mutação a ser evidenciada foi a do gene SNCA, do locus *PARK1*, localizado no cromossoma 4q21. Onde se observou a formação de precipitados proteicos intracitoplasmáticos, principalmente pela agregação de α -Syn, acarretando a morte neuronal (KALIA & LANG, 2015). A agregação de alfa-sinucleína não é apenas um marcador de DP genética, mas um marcador confiável de diagnóstico de DP clássica (LASHUEL *et. al.*, 2013).

Em condições patológicas a α -Syn desordenada perde sua funcionalidade, resultando no comprometimento do armazenamento vesicular de DA, podendo alterar também sua captação pelo transportador vesicular de monoaminas (VMAT). Isso pode elevar a concentração de DA citosólica, cuja degradação produz espécies reativas de oxigênio (ERO) e conseqüente morte celular, seguida de disfunção neuronal (WERNECK, 2010).

5.2. Principais características da alfa sinucleína

■ Estrutura e localização

A deposição de aglomerados proteicos conhecidos como corpos de Lewy e neuritos de Lewy, que ocorrem no interior dos neurônios no cérebro, caracterizam histopatologicamente a DP. Estes aglomerados são constituídos por várias proteínas, sendo que o principal componente é a α -Syn (WAKABAYASHI, 2007; DICKSON, 2012; YAN *et al.*, 2018).

O gene SNCA, do locus PARK1 que codifica para a α -Syn está localizado no cromossoma 4q21, sendo predominantemente expresso no cérebro, no neocórtex, hipocampo, estriado, tálamo e cerebelo (BRAAK, 2007; KALIA & LANG, 2015).

A α -Syn é uma proteína pré-sináptica que pertence a uma família de proteínas na forma nativa *unfolded* e que não possui uma estrutura secundária típica, mas com elevada plasticidade conformacional, variando sua estrutura conforme o ambiente fisiológico (DUNKER *et. al.*, 2008; GALLEGOS *et. al.*, 2015). A α -Syn é constituída por 140 aminoácidos, podendo ser dividida em três regiões com diferentes características estruturais: Região N-terminal: forma hélices alfa anfipáticas, similares aos domínios de ligação aos lipídeos das apolipoproteínas, sugerindo ligação da α -Syn com membranas plasmáticas; Região central (domínio NAC): hidrofóbica, com características amiloidogênicas e possui as sequências de aminoácidos necessárias para adquirir conformação em folha β . Processo acompanhado de extensa agregação e formação de fibrilas; Região C-terminal possui propriedades ácidas, rica em resíduos de glutamato, responsável pela natureza intrinsecamente desordenada e não aparenta ter associação com vesículas ou outras moléculas (LEONG *et al.*, 2009; BELLUCCI *et al.* 2012; GALLEGOS *et. al.*, 2015).

Pelo menos três isoformas de α -Syn são produzidas através de *splicing* alternativo, correspondendo a interações, α -Syn - proteína completa, contendo a totalidade de aminoácidos, β -sinucleína -126, que não possui os resíduos devido à perda do éxon 3 e γ -sinucleína -112, que não possui o resíduo 103-130 devido à perda do éxon 5 (BELLUCCI *et al.* 2012). Sua expressão ocorre majoritariamente em células neurogliais, em terminais pré-sinápticos, tanto em sua forma livre, no citoplasma das células, bem como, aderida as membranas celulares e até mesmo em mitocôndrias neuronais. Pode apresentar-se presente em quantidades pequenas em tecidos extras sistema nervoso central (SNC), como, hemácias (NAKAI *et. al.*, 2007, apud GHIGLIERI *et. al.*, 2018), nervos da medula espinhal, sistema nervoso periférico, contribuindo para justificar os sintomas não motores (PERFEITO & REGO, 2012; BELLUCCI *et al.* 2012).

Em determinadas circunstâncias, tais como, duplicação, mutação gênica, aumento da concentração da proteína ou presença de ligantes específicos, a α -Syn pode sofrer mudanças conformacionais, onde sua estrutura se transforma em folha β , que é polimerizada e formará agregados tóxicos e placas amilóides. As placas

amilóides correspondem aos agregados proteicos com maior resistência à degradação proteolítica e aparência fibrilar, o que explica sua não remoção pelo sistema proteassoma (GALLEGOS *et. al*, 2015). As conformações com dobramentos proteicos incorretos podem ser geradas espontaneamente por toda a vida em uma velocidade quase imperceptível, formando agregados que se acumulam gradualmente à medida que há o envelhecimento humano (WERNECK, 2010).

■ Possíveis funções

Embora, as funções da α -Syn não estejam completamente elucidadas (GHIGLIERI *et. al*, 2018), autores sugerem que a mesma atue nos terminais pré-sinápticos como uma chaperona, modulando a transmissão sináptica (BELLUCCI *et al.* 2012). Desempenhando um papel fundamental na mediação do tráfego de vesículas nas células, bem como a degradação, montagem, manutenção e distribuição do complexo de proteínas receptoras do fator de acoplamento sensível à N-etilmaleimida (SNARE - *soluble N-ethylmaleimide sensitive fator attachment protein receptor*) pré-sinápticas, que está diretamente relacionada à liberação de neurotransmissores, incluindo dopamina (GHIGLIERI *et. al*, 2018).

Em condições fisiológicas a α -Syn não é facilmente propensa a formar fibrilas, entretanto, em contexto patológico, pode sofrer alterações conformacionais, como dobramento incorreto, expondo seus resíduos hidrofóbicos. Normalmente estes resíduos ficam protegidos no interior da estrutura da proteína, mas com a exposição, ocorre uma forte tendência de estas moléculas aderirem às membranas celulares. Seja devido sua atividade enzimática ou interação com superfícies lipídicas, organiza suas atuações através de mecanismos estéricos, bem como, formando agregados (GHIGLIERI *et. al*, 2018). Esses depósitos formam estruturas distintas, conhecidos como fibrilas amilóides, que estão descritas como uma possível base da neurodegenerescência associada à DP (LASHUEL *et. al*, 2013).

A primeira função descrita para α -Syn foi à mediação do tráfego de vesículas nas células, devido à capacidade de promover exocitose através da gestão do pool de reservas distal e controle da homeostase vesicular (GHIGLIERI *et. al*, 2018). Além disso, o excesso de α -Syn induz uma redução da recaptação da DA nos terminais dopaminérgicos e inibem o tráfego inter-sináptico vesicular, que predispõe menores reservas de vesículas. A α -Syn também interage com proteínas sinápticas

que controlam a exocitose de vesículas, como fosfolipase D2 e família de pequenas GTPases Rab (LASHUEL *et. al*, 2013).

Segundo Ulmer *et. al* (2005), estudos *in vitro* sugerem que a α -Syn interage com bicamadas fosfolipídicas e que essa associação seria capaz de estabilizar uma estrutura secundária na região N-terminal. Assim, apresenta aspectos α -helicoidais na proteína, que podem ser uma hélice estendida ou hélices antiparalelas ligadas por um ligante curto, dependendo das propriedades da membrana. Foi relatado ainda que a interação da α -Syn com as membranas lipídicas ocorreria através da ligação da sua região de repetição a vesículas pequenas com diâmetro entre 20 e 25 nm, unilamelares e a micelas contendo fosfolipídios ácidos, ou seja, grupo fosfato carregados negativamente. A região C-terminal também seria capaz de realizar ligação nas micelas fosfolipídicas, sofrendo achatamento em sua curvatura de superfície (ULMER, 2005). Sob estímulos específicos, oligômeros de α -Syn poderiam formar poros de membrana e dissipar o potencial transmembrana, desregulando o gradiente iônico, principalmente devido o influxo de cálcio intracelular anormal, mediando o estresse oxidativo (GHIGLIERI *et. al*, 2018).

Estudos sugerem que a α -Syn está envolvida no controle de processos de membrana sináptica e participa da regulação de liberação de neurotransmissores. Estas atividades ocorrem via interação com membros do complexo envolvendo a SNARE, através de um mecanismo não enzimático, ligando-se as regiões N-terminal e C-terminal (BELLUCCI *et al.* 2012). O complexo SNARE constitui uma família de proteínas que desempenham um papel central na geração da especificidade do tráfego vesicular e na catálise do processo de fusão entre vesículas e compartimentos (GHIGLIERI *et. al*, 2018). Neste processo, em que há formação do complexo SNARE, há perda da α -Syn funcional, que ocorre devido ao processo de agregação, ou seja, a α -Syn na forma fibrilar é capaz de recrutar α -Syn solúvel e causar danos na função sináptica dos neurônios, levando a neurodegeneração (BISAGLIA *et. al*, 2009, *apud* GALLEGOS *et. al*, 2015). Por outro lado, segundo pesquisas em animais knockout, a α -Syn monomérica, não é essencial para a liberação de neurotransmissores, mas podem contribuir em longo prazo para a manutenção e regulação da função nervosa. Esta função neuroprotetora α -Syn da parece ser mediada pela interação com membranas e vesículas (Lashuel *et. al*, 2013).

Segundo Da Costa *et. al* (2000), o envolvimento da α -Syn com as vias de morte celular estaria relacionada apenas a proteína mutada, ou seja, aquela capaz de desencadear a DP, já a proteína do tipo selvagem, possui atividade antiapoptótica e consequente proteção neuronal. O estudo mostrou que a α -Syn para exercer ação antiapoptótica, poderia modular atividade de caspases. Assim, a α -Syn se ligaria as proteínas TAU e realizaria interações com as vesículas cerebrais, com ação homóloga as chaperonas, transferindo proteínas indesejadas para o proteosoma ubiquitina e sistema de autofagia-lisossoma para remoção. Quando mutada esta atividade antiapoptótica da α -Syn seria abolida, ocorrendo agregação e consequente morte celular (DA COSTA *et. al*, 2000).

Outra possível função para a α -Syn seria a regulação da produção, armazenamento vesicular e interação com a tirosina hidroxilase (TH). A TH atua como fator limitante de conversão de Tirosina em L-dopa na via de síntese de DA. Assim, uma expressão excessiva de α -Syn nas células reduz a atividade do promotor de TH, mas por outro lado, a α -Syn pode se ligar a TH, impedindo sua fosforilação e consequentemente na síntese de DA nos neurônios dopaminérgicos (PEREZ *et. al*, 2002). A DA também seria capaz de interagir de forma não específica com os resíduos C-terminais, sugerindo que a clivagem C-terminal inapropriada da α -Syn, que ocorre no cérebro de pacientes com DP, poderiam afetar a homeostase da DA (BELLUCCI *et al.* 2012).

■ Modificações Pós-Traducionais

Inúmeras modificações pós-traducionais (MPT) foram associadas a α -Syn, capazes de alterar sua função e induzir a formação de agregados proteicos. Estas modificações envolvem diferentes processos, mas todos resultam em alterações como tamanho, carga, estrutura e conformação das proteínas, conduzindo a mudanças das atividades enzimáticas, afinidade de ligação ou hidrofobicidade proteica (PERFEITO & REGO, 2012).

A fosforilação é uma MPT importante para a sinalização celular, e está envolvida na agregação e toxicidade de proteínas. Esse tipo de modificação pode ocorrer tanto *in vivo* quanto *in vitro*, permitindo maiores estudos, incluindo resíduos de serina 87 e 129 (CHEN *et. al*, 2018), bem como resíduos de tirosina localizados

na região C-terminal (tirosinas 125, 133, 136) (PEREZ *et. al*, 2002). Os estudos em serina 129 (Ser129) demonstraram que aproximadamente 90% da α -Syn depositada nos corpos de Lewy são fosforiladas em Ser129, sugerindo uma acumulação deste resíduo conduzindo a formação de corpos de Lewy e neurodegeneração dopaminérgica na DP. Enquanto que 4% da α -Syn é fosforilada em proteína solúvel. Estas reações são mediadas por quinases, fosfatases e vias de degradação (SATO *et. al*, 2013), podendo ser detectável no córtex cerebral, na substância negra e no núcleo basal de Meynert em indivíduos humanos normais (WALKER *et. al*, 2013). Recentemente, outros locais de fosforilação têm sido alvo de estudo, em particular a tirosina 125, cujos níveis de fosforilação estão particularmente reduzidos nos cérebros de doentes. Contudo, o papel patológico da fosforilação não está definido, há possibilidades de propiciar a formação de fibrilas e também, desempenhar um papel de neuroproteção (GHIGLIERI *et. al*, 2018).

Outra fosforilação oxidativa refere-se as mitocôndrias, que correspondem à principal fonte celular de radicais livres, predispondo a morte de neurônios dopaminérgicos, devido a importação de α -Syn que se acumula nos cérebros de pacientes com DP. Esse processo pode prejudicar a atividade respiratória do complexo I (NADH: quinona oxidoreductase) que está diminuída na substância negra parte compacta dos pacientes durante o envelhecimento e na DP. Assim, promove a perda do potencial de membrana, resultando na liberação de proteínas pró apoptóticas no citoplasma com consequente ativação de caspases e morte neuronal (DA COSTA *et. al*, 2000; GALLEGOS, 2015).

Estudos mostram que a nitração também está associada a agregação de alfa-sinucleína. A α -Syn nitrada não é processada de maneira eficaz pelas proteases, ocorrendo a formação de agregação proteica e consequente aumento na taxa de formação de fibrilas. Há também, possível redução da ligação de α -Syn a vesículas lipídicas, prolongando a meia vida intracelular e formação de inclusões de α -Syn (Hodara *et al*, 2004). A nitração dos resíduos de tirosina presente na estrutura primária de α -Syn, particularmente, os resíduos 125, levam a uma dimerização da proteína; já o resíduo 39, reduz a capacidade de ligação a vesículas lipídicas aumentando a polimerização (Chavarria, 2013).

O processo de ubiquitinação se dá durante a via de degradação de proteínas (via proteassomal), principalmente as incorretamente enoveladas (LEE *et al.*, 2011), incluindo aquelas oxidadas ou fosforiladas, as quais podem ser formadas a partir do

estresse oxidativo celular e da disfunção mitocôndrial (Gallegos, 2015). Esta via corresponde a um sistema intracelular de degradação de proteínas no citosol de células, *turnover*. As proteínas são destinadas a degradação, mas encontra-se ligadas de maneira covalente a ubiquitina, proteína pequena, formada por 76 aminoácidos. Este processo caracteriza-se pela ligação iso-peptídica entre o grupo amina a um resíduo de lisina do substrato, e a glicina 76 localizada no terminal carboxílico da ubiquitina. Este processo consome ATP para a ativação de cada molécula de ubiquitina e também no desdobramento da proteína realizado pelo proteassoma. Envolve três etapas: chamadas de E1, enzima ativadora de ubiquitina; E2, enzima conjugadora e E3, ubiquitina ligase respectivamente. Normalmente este processo de ubiquitinação é repetido diversas vezes, formando uma cadeia poliubiquitina que se liga ao substrato. Durante a síntese da cadeia de poliubiquitina, monômeros individuais de ubiquitina são covalentemente ligados uns aos outros, por uma outra via de ligação iso-peptídica, mas está, entre o resíduo de glicina localizado no terminal carboxílico de cada ubiquitina e um resíduo específico de lisina do monômero anterior de ubiquitina. A modificação de proteínas pela ubiquitina é um dos principais mecanismos alvo para a degradação das mesmas no proteassoma (PERFEITO & REGO, 2012).

■ **Influência da Alfa-Sinucleína sobre a Doença de Parkinson**

As mutações relatadas no gene SNCA que codifica para a α -Syn estão associadas à DP autossômica dominante de início relativamente precoce e de rápida progressão. Sendo um fenótipo mais agressivo e com elevada incidência de demência e danos cognitivos, bem como de efeitos prodrômicos, como hiposmia, disfunções gastrintestinais e autonômicas (PERFEITO & REGO, 2012). Três mutações pontuais neste gene são consideradas patogênicas e estão localizados na região N-terminal, descritas por sua associação às formas familiar, denominadas mutações A30P, A53T e E46K (BISAGLIA *et. al*, 2009, apud GALLEGOS *et. al*, 2015). Estudos revelaram que estas mutações seriam capazes de acelerar a oligomerização da α -Syn, mas apenas as mutações em A53T e E46K, aumentariam a fibrilação *in vivo* e *in vitro* (LASHUEL *et. al*, 2013).

No cérebro saudável, a homeostase intracelular da α -Syn é assegurada pelas ações combinadas do sistema ubiquitina proteassoma e do sistema de autofagia

lisossômica, onde o último está relacionado na depuração de montagens oligoméricas. Falhas nestes sistemas ubiquitina proteassoma desencadeiam uma superprodução e acúmulo de formas de α -Syn, embora mecanismos compensatórios e proteases adicionais possam assumir o controle da maturação da proteína (XILOURI, 2013). Além disso, é possível que os monômeros de α -Syn também possam ter um papel na DP, por seu deslocamento e localização fisiológica, resultando em uma perda da função celular ou pela interrupção da atividade de outras vias moleculares ou de sinalização (LASHUEL et. al, 2013). Entretanto, existem estratégias capazes de garantir a prevenção da oligomerização de α -Syn, que se baseia na interação hidrofóbica complexa entre as caudas C e N dos terminais da proteína (Bertoncini et. al, 2005). Tem sido demonstrado que α -Syn na forma fibrilar ou protofibrilar é capaz de recrutar a α -Syn solúvel e causar danos à função sináptica dos neurônios, levando à neurodegeneração, devido ao processo de agregação e do mau enovelamento da proteína. Neste contexto, a prevenção do mau enovelamento ou agregação da α -Syn seria uma opção para intervenção farmacológica, ou possível alvo terapêutico (SCHAPIRA et al., 2014).

No que se referem aos sintomas, estudos sobre a α -Syn vêm ganhando espaço em pesquisas, uma vez que muitos demonstram que processos inflamatórios podem desencadear formação de agregados de α -Syn extra SNC (Sampson, 2016). Braak e colaboradores, 2003, descreveram a distribuição ascendente de α -Syn partindo de disfunções corporais periféricas, como exemplo, inflamações do trato gastrointestinal (TGI) e sistema respiratório, garantindo assim possível atividade da α -Syn como biomarcador (Braak e colaboradores, 2003; Sampson, 2016; Chen, 2018). Os mecanismos pelos quais os oligômeros de α -Syn extracelulares se transferem para outras células incluem endocitose, penetração direta, disseminação trans-sináptica e acesso mediado por receptores de membrana. Uma vez que a α -Syn entra na célula, pode promover agregação intracelular adicional, seguindo um mecanismo de polimerização nucleada, ou a proteína ser direcionada para a degradação. O mecanismo de polimerização nucleada compreende uma fase de nucleação em que há formação de oligômeros e fibrilas por adição de monômeros (LASHUEL et. al, 2013).

Se as espécies oligoméricas de α -syn são a principal causa de toxicidade na DP, uma maneira de conter o acúmulo de α -Syn seria reduzindo a expressão desta proteína, silenciando o gene SNCA, ou reprimindo seu promotor, além de estabilizar

seu estado nativo. Outra abordagem seria aumentar a depuração de α -Syn ativando autofagia ou proteassoma, aumentando a quebra proteolítica, bem como, reduzir as modificações pós-traducionais, como nitração, oxidação, fibrilação e clivagem C-terminal (LASHUEL et. al, 2013). Neste contexto, a prevenção do mau enovelamento ou agregação da α -Syn seria o principal objetivo para intervenção farmacológica, ou possível alvo terapêutico (SCHAPIRA et al., 2014).

Estudos cogitam que moléculas como catecois e hidroquinonas, incluindo dopamina, levodopa, noradrenalina e adrenalina, seriam capazes de inibir a formação de fibras amilóides de α -Syn. A atividade relacionada à inibição da formação de fibrilas de α -Syn por dopamina a levodopa foi revertida pela adição de antioxidantes (metabissulfito de sódio), sugerindo que a forma oxidada destas moléculas ocasionaria o efeito inibitório. Esse efeito protetor também pode estar relacionado às propriedades antioxidantes e antiinflamatórias de alguns compostos, como polifenóis e curcuminoides, que se liga à α -Syn, fazendo com que a proteína resista à agregação e não haja formação de oligômero (CARUANA et al., 2011).

A interação da DA com a α -Syn modulada a partir das formas selvagens e mutantes da proteína alteram sua estabilidade, gerando agregados. Seu efeito estabilizador sobre espécies intermediária de agregação são supostamente mais tóxicas, somente quando estas são formadas a partir de variantes mutadas, ou seja, protofibras geradas a partir das variantes de A30P e A53T são mais estáveis quando comparadas às protofibras geradas a partir da forma selvagem da proteína (GHIGLIERI et. al, 2018).

6. Conclusão

A deposição de aglomerados proteicos conhecidos como corpos de Lewy e neuritos de Lewy, que ocorrem no interior dos neurônios no cérebro, caracterizam histopatologicamente a DP.

A DP é uma etiologia multifatorial, envolve fatores genéticos e ambientais, que desencadeia alterações motoras e não motoras capazes de se assemelhar a outras doenças dificultando o diagnóstico médico. No que se referem aos sintomas, estudos sobre a α -Syn têm aumentado devido suas características, já que em determinadas circunstâncias, tais como, duplicação, mutação gênica, aumento da concentração da proteína ou presença de ligantes específicos, a α -Syn pode sofrer mudanças conformacionais e formar agregados tóxicos e placas amilóides. Alterações na alfa-sinucleína podem promover o stresse oxidativo através da regulação da síntese de dopamina, da sua neurotransmissão e sua auto-oxidação.

A agregação de alfa-sinucleína não é apenas um marcador de DP genética, mas um marcador confiável de diagnóstico de DP clássica, destacando um potencial alvo terapêutico. A distribuição extra sistema nervoso central, bem como, a ascendência da α -Syn partindo de disfunções corporais periféricas, como exemplo, inflamações do trato gastrointestinal e sistema respiratório, demonstram uma possível atividade da α -Syn como biomarcador. A atividade relacionada à inibição da formação de fibrilas de α -Syn por dopamina e levopa sugem efeito protetor, fazendo com que a proteína resista à agregação e não haja formação de oligômero

Se as espécies oligoméricas de α -Syn são a principal causa de toxicidade na DP, há necessidade de investimentos para novas pesquisas e entendimento no que se refere às conformações da proteína alfa-sinucleína elucidando suas características, já que a mesma pode se alterar conforme o ambiente fisiológico em que está inserida. Uma maneira de conter o acúmulo de α -Syn seria reduzindo a expressão desta proteína, silenciando o gene SNCA, ou reprimindo seu promotor, além de estabilizar seu estado nativo. Outra abordagem seria aumentar a depuração de α -Syn ativando autofagia ou proteassoma, aumentando a quebra proteolítica, bem como, reduzir as modificações pós-traducionais, como nitratação, oxidação, fibrilação e clivagem C-terminal. Apesar de existirem hipóteses os mecanismos pelos quais a alfa-sinucleína se acumula de maneira anormal ainda permanecem

desconhecidos. É essencial conhecer bem as características clínicas da DP para alcançar um diagnóstico rápido e correto.

7. Referências Bibliográficas

ANDRADE, A. O., Machado, A. R. P., Morais, C. R., Campos, M., Naves, K. F. P., Pessoa, B. L., Paixão, A. P., Rabelo, A. G., Oliveira, F. H. M., Zarus, M. J. F., Vieira, M. F. Sinais e Sintomas Motores da Doença de Parkinson: Caracterização, Tratamento e Quantificação. Research Gate. P. 195:227. Julho. 2017.

ANDRÉ, E. S. Moléstia de Parkinson – Parkinson's Disease. Revista: Fisioterapia em Movimento, Curitiba, v. 7, n. 1, p. 11-25. 2004.

BARBOSA, E. R., Sallem F. A. S. Doença de Parkinson – Diagnóstico. Revista neurociências. V.13. N.3. 158:165. 2005.

BAYER, T.A., Jakala, P., Hartmann, T., Egensperger, R., Buslei, R., Falkai, P., Beyreuther, K., 1999. Neural expression profile of alpha-synuclein in developing human cortex. Neuroreport 10, 2799–2803.

BELLUCCI, A., Navarria, L., Zaltieri, M., Missale, C., Spano, P. Alpha-synuclein synaptic pathology and its implications in the development of novel therapeutic approaches to cure Parkinson's disease. Brain Res. 1432, 95–113. 2012.

BERTONCINI, C.W., Jung, Y.S., Fernández, C.O., Hoyer, W., Griesinger, C., Jovin, T.M., et al. A liberação de interações terciárias de longo alcance potencializa a agregação de alfa-sinucleína nativamente não estruturada. Proc Natl Acad Sci. 2005.

BJÖRKLUND, A.; Dunnett, S. B.. Dopamine neuron systems in the brain: an update. Trends in Neurosciences, 30(5), 194–202. 2007.

BRAAK, H., Del Trecidi, K, Rub, V.. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol aging. 24: 197-211. 2003.

BRAAK, H., Del Tredici, K., Rub, U., De Vos, R.A., Jansen Steur, E.N., Braak, E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease.. *Neurobiol Aging*. 24: 197-211. 2003.

BRAAK, H., Sastre, M., Del Tredici, K. Development of α -synuclein immunoreactive astrocytes in the forebrain parallels stages of intraneuronal pathology in sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*, 114, 231–241. 2007.

BRASIL, Portaria conjunta nº 10, de 31 de outubro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/novembro/14/Portaria-Conjunta-PCDT-Doenca-de-Parkinson.pdf>. Acesso em: 12/06/2018.

BRUNTON, L.L. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12^a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

CARUANA, M. et al. Inhibition and disaggregation of α -synuclein oligomers by natural polyphenolic compounds. *FEBS Lett*. v. 585, p. 1113, 2011.

CHEN, S. Y., Tsai, S. T. The Epidemiology of Parkinson's disease. *Tzu Chi Medical Journal*. Vol. 22. N. 02. P. 73-81. 2010.

CHEN, Q-Q., Haikal, C., Li, W., Li, M-T., Wang, Z-Y., Li, J-Y. Age-dependent alpha-synuclein accumulation and aggregation in the colon of a transgenic mouse model of Parkinson's disease *Translational. Neurodegeneration*. 7:13. 2018.

CHOI, M-G., Kim, M.J., Kim, D-G., Yu, R., Jang, Y-N., Oh, W-J. Sequestration of synaptic proteins by alpha-synuclein aggregates leading to neurotoxicity is inhibited by small peptide. *Plos one*. 13(4). 2018.

DA COSTA, C. A.; Ancolio, k.; Checler, F.. Wild-type but not Parkinson's disease-related ala-53 \square Thr mutant alpha-synuclein protects neuronal cells from apoptotic stimuli. *The journal of biological chemistry*. 275(31). 24065-9. 2000.

DAUER, W; Przedborski, S.. Parkinson's disease: Mechanisms and models. *Neuron*, 39, 889-909. 2003

DE LAU, L. M.; Breteler, M. M.. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet*. Junho. 2006. V. 5 (6). P. 525-35.

DUNKER, A. K.; Silman, I.; Uversky, V. N; Sussman, J. L.. Function and structure of inherently disorderes protein. *Current opinion in structural biology*. 18 (6), 756-64. 2008.

DUTY, S.; Jenner P.. Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease. *J. Pharmacol*. 164:1357. 2011.

EDWARDS, E.; Kitt, C.; Oliver, E.; Finkelstein, J.; Wagster, M.; McDonald, W. M.. Depression and Parknson's disease: a new look at an old problem. *Depression and Anxiety*. 16:39-48.2002.

ERIKSEN, J.L.; Wszolek, Z., Petrucelli, L.. Molecular pathogenesis of Parkinson disease. *Arch Neurol*. 62:353. 2005.

GALLEGOS, S., Pacheco, C., Peters, C., Opazo, C.M., Aguayo, L.G. Features of alpha-synuclein that could explain the progression and irreversibility of Parkinson's disease. *Frontiers in Neuroscience*. 9:59. 2015.

GHIGLIERI, V.; Calabrese, V.; Calabresi, P.. Alpha-Synuclein: From Early Synaptic Dysfunction to Neurodegeneration. *Journal. Frountiers in Neurology*. 9: 295. 2018.

GOLAN, D. E.. *Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

GUYTON, A.C.; Hall, J.E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 11ª ed. Rio de Janeiro, Elsevier Ed., 2006.

HODARA, R., Norris, E. H., Giasson, B. I., Mishizen-Eberz, A. J., Lynch, D. R., Lee, V. M-Y., & Inchiropoulos, H. Functional consequences of alpha-synuclein tyrosine nitration: diminished binding to lipid vesicles and increased fibril formation. *The journal of biological chemistry*, 279 (46), 47746-53. 2004

JANKOVIC, J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79(4), 368–76. 2008.

KALIA, L. V.; Lang, A. E. Parkinson's Disease. *The lancet*. Vol 386. 29. Agosto. 2015.

LANG, A.E. Movement disorders symptomatology. In : Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. *Neurology in Clinical Practice*, 2d ed. Butterworth-Heinemann. 299-320. 1996.

LEE M.K., Stirling W., Xu Y., Xu X., Qui D., Mandir A.S., Dawson T.M., Copeland N.G., Jenkins N.A., Price D.L.. Human alpha-synuclein-harboring familial Parkinson's disease-linked Ala-53 → Thr mutation causes neurodegenerative disease with alpha-synuclein aggregation in transgenic mice. Departamento de Patologia, Escola de Medicina da Universidade Johns Hopkins, Baltimore, MD 21205-2196, EUA. 2002.

LASHUEL, H.A.; Overk, C.R.; Oueslati, A.; Masliah, E..The many faces of α -synuclein: from structure and toxicity to therapeutic target *Nature Reviews Neuroscience*. V. 14. P: 38 – 48. 2013.

LEE, R., Kermani, P., Teng, K. K., Hempstead, B. L.. Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science*. 294:1945-1948. 2001.

Leong SL1, Cappai R, Barnham KJ, Pham CL. Modulation of alpha-synuclein aggregation by dopamine: a review. *Neurochem Res*. Oct;34(10):1838-46. 2009.

MARMION, D. J., Kordower, J. H.. α -Synuclein nonhuman primate models of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*. 125(3), 385–400. 2017.

MASSANO, J. Doença de parkinson: Actualização Clínica. Acta Med Port. 827-834. 2011.

MATTOS, J. Novos agonistas dopaminérgicos. Arq. Neuropsiquiatria. 57(2-A): 329-332. 1999.

MIRANDA, M., Duarte, C. M. G., Ângelo, R. C. O. "Doença de Parkinson - uma visão multidisciplinar in Fisioterapia na doença de Parkinson. Pulso. Ed. São Paulo. pp. 99-113. 2006.

MOUSSEAU, N., Derreumaux, P. Exploring energy landscapes of protein folding and aggregation. Front. Biosci. V. 13. P. 4495-4516, 2008.

MUANGPAISAN, W., Mathews, A., Hori, H., Seidel, D. A systematic review of the worldwide prevalence and incidence of Parkinson's disease. Journal of the medical association of the Thailand. 94:749–755. 2011.

OLANOW, C. W.; Schapira, A. H. V. Therapeutic Prospects for Parkinson Disease. Child Neurology Society/American Neurological Association. v. 74, p. 337-347, 2013.

PAN-MONTOJO, F., Reichmann, H. Considerations on the role of environmental toxin in idiopathic Parkinson's disease pathophysiology. Biom med centra – Translational neurodegeneration. 1-13. 2014.

PARKINSON, J. An Essay on the Shaking Palsy. London: Whitingham& Rowland, 1817.

PEREZ, R.G., Waymire, J.C., Lin, E., Liu, J.J., Guo, F., Zigmond, M,J. A role for alpha-synuclein in the regulation of dopamine biosynthesis. J, Neuroscience. 22:3090–3099. 2002

PERFEITO, R.; Rego, A. C.. Role of alpha-synuclein and Parkinson's disease-associated mitochondrial dysfunction. Rev Neurocienc. 20(2): 273-284. 2012.

POEWE, W., Antonini, A., Zijlmans, J. C. M., Burkhard, P. R., and Vingerhoets, F. Levodopa in the treatment of 1127 Parkinson's disease: an old drug still going strong. *Clin. Interv. Aging* 5, 229–238. 2010.

PRZEDBORSKI, S. The two-century journey of Parkinson disease research. *Nat. Rev. Neurosci.* 18, 251–259. 2017.

RANG, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., Henderson, G. *Farmacologia*. 8^a ed. Rio de Janeiro. Elsevier. 2016.

SAMII, A., Nutt, J. G.; Ransom, B. R. Parkinson's disease. *Lancet*. v. 363, p. 1783-1793, 2004.

SATO, H., Kato, T., Arawaka, S. The role of Ser129 phosphorylation of α -synuclein in neurodegeneration of Parkinson's disease: a review of in vivo models. *Rev. Neurosci.* 24, 115–123. 2013.

SILVA, F. L. et al. Vitamins K interact with N-terminus α -synuclein and modulate the protein fibrillization in vitro. Exploring the interaction between quinones and α -synuclein. *Neurochem. Int.* v. 62, p. 103-112, 2013.

SPRENGER, F., Poewe, W.. Management of motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *CNS drugs* 27:259-72. 2013.

ULMER, T. S., Bax, A., Cole, N. B., and Nussbaum, R. L. Structure and Dynamics of Micelle-bound Human α -Synuclein. *J. Biol. Chem.* 280, 9595–9603. 2005.

TUGWELL, C.. *Parkinson's Disease in Focus*. USA. Pharmaceutical Press. 2008.

VOLTA, M.; Milnerwood, A. J.; Farrer, M. J.. Insights from late-onset familial parkinsonism on the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 14(10). 1054–1064. 2015.

WAKABAYASHI, K., Tanji, K., Mori, F., Takahashi, H.. The Lewy body in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates. *Neuropathology*. 27:494-506. 2007.

WALKER, D. G., Lue, L. F., Adler, C. H., Shill, H. A., Caviness, J. N., Sabbagh, M. N., et al. Changes in properties of serine 129 phosphorylated α -synuclein with progression of Lewy-type histopathology in human brains. *Exp. Neurol*. 240, 190–204. 2013.

WERNECK, A. L. S.. Doença de Parkinson: Etiopatogenia, Clínica e Terapêutica. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto. UERJ*. Ano 9. Jan/Jun. 2010.

XILOURI, M., Brekk, O.R., Stefanis, L. Alpha-synuclein and protein degradation systems: a reciprocal relationship. *Molecular Neurobiology*. V. 47. P. 537–551. 2013.

YAN, F., Chen, Y., Li, M., Wang, Y., Zhang, W., Chen, X., Ye, Q. Gastrointestinal nervous system a-synuclein as a potential biomarker of Parkinson disease. *Medicine*. 97:28. 2018.