A IMPORTÂNCIA DAS CHAPERONAS MOLECULARES NAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Luiz Augusto Matias da Silva Sousa[1], Maria Eduarda dos Santos Oliveira[1], Tatiana Sousa Santos[1], José Eduardo Pandini Cardoso Filho[1]

[1]Universidade Santa Cecília, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Curso de Farmácia
E-mail para contato: sousastatiana@gmail.com

RESUMO – As chaperonas moleculares são essenciais no monitoramento da homeostasia proteica e sua possibilidade como alvo terapêutico vêm sendo investigada para doenças neurodegenerativas. Há evidências experimentais de que a expressão destas proteínas minimiza a formação de agregados proteicos que são próprios de doenças neurodegenerativas, através do reenovelamento ou direcionamento para degradação de proteínas mal-enoveladas que formam estes agregados. Como os agregados intermediários são mais tóxicos que os compactos, a inibição de chaperonas moleculares pode ser um recurso inovador para o avanço de novas terapias medicamentosas. Ainda assim, a maior parte das evidências científicas demonstram melhora na neurodegeneração através da indução destas moléculas.

Palavras-chave: Chaperonas Moleculares, Doenças Neurodegenerativas, Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, Esclerose Lateral Amiotrófica.

ABSTRACT – Molecular chaperones are essential in the monitoring of protein homeostasis and its possibility as a therapeutic target has been investigated for neurodegenerative diseases. There is experimental evidence that the expression of these proteins decreases the formation of protein aggregates that are particular of neurodegenerative diseases through refolding or targeting for degradation of misfolded proteins that form these aggregates. As intermediate aggregates are more toxic than compact ones, their inhibition may be an innovative feature for the advance of new drug therapies. Even so, most scientific evidence shows improvement in the neurodegeneration through induction of these molecules.

Keywords: Molecular Chaperones, Neurodegenerative Diseases, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis.

Tipo do trabalho: (X) Iniciação científica ( ) Iniciação tecnológica ( ) Extensão

1 INTRODUÇÃO

Chaperonas moleculares são proteínas de choque térmico [1] que auxiliam o enovelamento correto de outras proteínas, prevenindo sua agregação [2]. A degradação de proteínas mal enoveladas ocorre quando as chaperonas não são capazes de promover seu reenovelamento [3]. As doenças neurodegenerativas tais como, as doenças de Alzheimer (DA), de Parkinson (DP), e a esclerose lateral amiotrófica (ELA) [4], têm como característica o acúmulo de proteínas enoveladas na forma não nativa, causando diversas disfunções nos tecidos afetados [2]. Por esta razão, o conhecimento acerca destas moléculas é promissor como alvo terapêutico para as doenças citadas [5]. Sendo assim, o objetivo do presente trabalho é revisar a literatura a respeito da importância das chaperonas neste contexto, com o propósito de diminuir os transtornos na vida social dos pacientes e avançar com os métodos farmacoterapêuticos [6].

2 METODOLOGIA

As fontes utilizadas foram livros de bioquímica, neurologia e farmacologia, e artigos que foram extraídos dos portais do Google Acadêmico, Scielo Brasil, Portal de Periódicos da CAPES, PubMed, ScienceDirect, ACS Publications, Web of Science, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP, Repositório da Produção Científica e Intelectual da Unicamp. Utilizou - se como parâmetros de inclusão, trabalhos sobre chaperonas no contexto das doenças neurodegenerativas mencionadas, completos e com acesso aberto, descartando os trabalhos em outros cenários da atuação das chaperonas, citações e/ou com acesso restrito. O intervalo utilizado na pesquisa foi de 2006 a 2024, com as palavras chaves “chaperona” e “neurodegenerativa” de forma exata no título em português e inglês. De 94 artigos encontrados apenas na língua inglesa, foram selecionados 44 artigos para a revisão bibliográfica.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1. Doenças Neurodegenerativas

3.1.1. Doença de Alzheimer (DA)

Na DA as principais características são a formação de agregados dos monômeros amiloides beta (AB) [7] e da proteína Tau hiperfosforilada associados a placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares causando atrofias no cérebro e perda de células que ocasiona déficit de memória e atenção, e comprometimento visual espacial. [8] Para além dos

tratamentos convencionais, há evidências científicas de que uma maior expressão das pequenas chaperonas HSPB1, HSPB4, HSPB5, HSPB6 e HSPB8 diminui a agregação de Aβ e Tau. [9-10]. A Hsp10 também previne a fibrilação de Aβ. [11] Outras substâncias como a Rifampicina, a Geldanamicina e a Curcumina induzem a expressão de chaperonas, também diminuindo a agregação. [12-13]

3.1.2. Doença de Parkinson (DP)

Nos corpúsculos de Lewy, há o acúmulo de α-sinucleína mal enovelada que promovem a perda de neurônios dopaminérgicos da substância negra e a diminuição de dopamina resultando na DP, [14] levando a sintomas de bradicinesia, rigidez na postura, tremores nas mãos e dificuldades cognitivas, na marcha e sensoriais. [15] Várias chaperonas estão relacionadas com a prevenção da agregação de α-sinucleína, como HSPB1, HSPB2, HSPB3, HSPB5, HSPB6, HSPB8, DNAJB6, DNAJB8, Hsp70, Hsp90 e Hsp27. [12] Alguns compostos aumentam a solubilidade de α-sinucleína como a geldanamicina, o radicicol e a rifampicina, outros inibem a sua formação como o corante vermelho congo.

3.1.3. Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)

A ELA é um transtorno neurodegenerativo progressivo que afeta os neurônios motores nas células do corno anterior da medula espinhal, com isso ocorre a desnervação dos músculos, causando fraqueza gradativa conforme a doença progride. [16-17] Alguns genes que codificam proteínas tóxicas como C9ORF72, FUS e TARDBP, e uma mutação no gene que codifica a enzima cobre-zinco superóxido dismutase (SOD-1) estão associados a degeneração destes neurônios. [18-19] Para diminuir o acúmulo de SOD-1 é essencial o bom funcionamento das chaperonas Hsp70, Hsp40, Hsp25, B-cristalina, Hsp27, HSJ1a, HSPB1, HSPB5 e HSPB8. [20-9] Há uma redução na toxicidade de FUS na presença da chaperona Sis1 da família Hsp40. [21] A fibrilação de proteínas sintetizadas na mutação do gene C9ORF72 é minimizada com a expressão da pequena chaperona HSPB8, [22] e esta mesma chaperona também protege as células neuronais de TDP-43. [9] A progressão da doença é deprimida em modelos de ratos na presença de arimoclomol, e a curcumina limita a agregação da proteína básica de mielina (PBM). [12]

3.2. Chaperonas

O mau funcionamento de chaperonas pode ocorrer tanto por mutações genéticas nas famílias de pequenas chaperonas como Hsp10, Hsp40 e Hsp60, quanto de forma adquirida por modificação pós traducional das famílias Hsp70 e Hsp90. [23] As chaperonas que promovem

enovelamento estão presentes no citoplasma, retículo endoplasmático (RE) e mitocôndria, enquanto as que proporcionam reenovelamento estão presentes apenas na mitocôndria (Hsp100 e Hsp60). [12] Caso o processo não seja totalmente eficaz, a proteína retorna ao mesmo mecanismo ou é encaminhada para degradação. [2] Uma das formas de autodegradação de proteínas é a autofagia mediada por chaperonas (AMC) [24] nos lisossomos que se inicia com o reconhecimento do substrato demarcado com KFERQ que se acopla nos receptores LAMP2A, com isso ela é desenovelada e degradada por proteases lisossomais. [25-26] Há uma relação entre a frequência das doenças citadas e a expressão constitutiva de Hsc70 e Hsp27 em modelos de ratos, na qual há um alto nível destas proteínas em ELA, moderado na DP e baixo na DA. [27]

4 CONCLUSÃO

O fato de as chaperonas terem o potencial de remover proteínas tóxicas que fazem parte da fisiopatologia das doenças de Alzheimer, Parkinson e esclerose lateral amiotrófica evidencia a importância de estudos sobre a forma como estas moléculas funcionam, e quais seus efeitos em modelos *in vivo*, para que haja a elaboração de terapias baseadas nestas pesquisas buscando maior qualidade de vida dos pacientes. Aos familiares, amigos e professores, nossos singelos agradecimentos.

5 REFERÊNCIAS

1. Parte 1: Conceitos básicos, proteínas e enzimas. In: Marzzoco A, Torres BB. Bioquímica básica. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2020. p. 1-54
2. Capítulo 9: Dobramento proteico, dinâmica e evolução estrutural. In: Voet D, Voet JG. Bioquímica. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2013. p. 278-322.
3. Capítulo 4: Peptídeos e proteínas. In: Pinto, WJ. Bioquímica clínica. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017. p. 164-250.
4. Capítulo 6: Proteínas: estrutura tridimensional. In: Voet D, Voet JG, Pratt CW. Fundamentos de bioquímica: a vida em nível molecular. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014. p. 127-75
5. Ramos CHI. As ‘damas de companhia’ das proteínas. Rev Ciência Hoje. 2007; 41(244): 44-9.
6. Capítulo 10. Doenças neurodegenerativas. In: Rang HP et al. Rang & Dale Farmacologia. p. 1129-66.
7. Honig LS, Noble JM. Capítulo 51. Doença de Alzheimer. In: Louis ED, Mayer SA, Noble JM. Merrit Tratado de neurologia. 14° ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. P. 495-505
8. Capítulo 7. Demências. In: Radanovic, M. Neurologia Básica para profissionais da área de saúde. São Paulo: Editora Atheneu,2015. p. 125-34
9. Vendredy L, Adriaenssens E, Timmerman V. Small heat shock proteins in neurodegenerative diseases. Cell Stress and Chaperones. 2020; 25: 679-99.

10. Ali Chaari. Molecular chaperones biochemistry and role in neurodegenerative diseases. International Journal of Biological Macromolecules. 2019; 131: 396-411.
11. Larsson JNK, Nyström S, Hammarström P. HSP10 as a Chaperone for Neurodegenerative Amyloid Fibrils. Frontiers in Neuroscience. 2022; 16: 902600.
12. Hinault MP, Ben-Zvi A, Goloubinoff P. Chaperones and proteases. Journal of Molecular Neuroscience. 2006; 30:249-66.
13. Hu S, Hicky M, Chesselet MF, Frautschy S, Cole G. P1-343: Curcumin modulation of molecular chaperones in amyloidogenic models of neurodegenerative diseases. Alzheimer's & Dementia. 2012; 8:226.
14. Trojanowski JQ. Capítulo 28 Sistema Nervoso Central. Doenças Neurodegenerativas. Rubin Patologia. Bases Clinicopatológicas da Medicina. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. P. 1496-507.
15. Lomem-Hoerth C. Capítulo 7 Distúrbios do sistema nervoso. Doença de Parkinson. Hammer GD, Mcphee SJ. Fisiopatologia da Doença. Uma Introdução à Medicina Clínica. 7. ed. - Porto Alegre: AMGH, 2016. P. 145-186
16. Pittela JEH, Rosemberg S, Hahn MD, Neder L, Andreiuolo F, Grinberg LT et al. Capítulo 26 Sistema Nervoso. Demências e Distúrbios do Movimento. Filho GB. Bogliolo Patologia 10. ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. P.1012-26
17. Hung SW. Capítulo 50 Transtornos da Função Motora Porth CM, Matfin G. Fisiopatologia. 8. ed. Vol 2 - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. P. 1288-326.
18. Chieia MAT, Oliveira ASB. Capítulo 73 Esclerose Lateral Amiotrófica. Gagliardi RJ, Takayanagui OM. Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia. 1. ed. – Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. P. 1060-104.
19. Schneider NA. Capítulo 88 Esclerose Lateral Amiotrófica e Doenças dos Neurônios Motores. Louis ED, Mayer SA, Noble JM. Merrit Tratado de neurologia. 14° ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. P. 949-60.
20. Sharma A, Shah OP, Sharma L, Gulati M, Behl T, Khalid A et al. Molecular Chaperones as Therapeutic Target: Hallmark of Neurodegenerative Disorders. Molecular Neurobiology. 2023.
21. Park SK, Arslan F, Kanneganti V, Barmada SJ, Purushothaman P, Verma SC et al. Overexpression of a conserved HSP40 chaperone reduces toxicity of several neurodegenerative disease proteins. PRION. 2018; 12 (1): 16-22.
22. Cristofani R, Crippa V, Vezzoli G, Rusmini P, Galbiati M, Cicardi ME et al. The small heat shock protein B8 (HSPB8) efficiently removes aggregating species of dipeptides produced in C9ORF72-related neurodegenerative diseases. Cell Stress and Chaperones. 2018; 23:1-12.
23. Scalia F, Vitale AM, Santonocito R, Macario EC, Macario AJL, Cappello F. The Neurochaperonopathies: Anomalies of the Chaperone System with Pathogenic Effects in Neurodegenerative and Neuromuscular Disorders. Appl. Sci. 2021; 11:898.
24. Wang YT, Lu JH. Chaperone-Mediated Autophagy in Neurodegenerative Diseases: Molecular Mechanisms and Pharmacological Opportunities, Cells. 2022; 11: 2250.
25. Xilouri M, Stefanis L. Chaperone mediated autophagy to the rescue: A new-fangled target for the treatment of neurodegenerative diseases. Molecular and Cellular Neuroscience. 2015; 66: 29–36.
26. Criollo A, Budini M. Chaperone Mediated Autophagy in the Crosstalk of Neurodegenerative Diseases and Metabolic Disorders. Frontiers in Endocrinology. 2019; 9:778.
27. Chen S, Brown IR. Neuronal expression of constitutive heat shock proteins: implications for neurodegenerative diseases. Cell Stress & Chaperones. 2007; 12(1): 51-8.