



A proteína alfa-sinucleína (α -syn) e a Doença de Parkinson: uma revisão dos artigos da Biblioteca Virtual da Saúde (BVS)

The protein alpha-synuclein (α -syn) and Parkinson's disease: a review of articles from the Virtual Health Library (VHL)

Gabriela Dalzoto Mazzutti¹, Ana Maria Hoffemann de Carvalho²,
Danislei Bertoni³, Katia Elisa Prus Pinho⁴

RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum. A DP é causada pela diminuição das células nervosas na região cerebral denominada substância negra, que reduz a produção de dopamina, proteína que atua como neurotransmissor, e sua redução afeta a regulação dos movimentos do corpo. Um alvo de interesse das pesquisas atuais relacionadas ao desenvolvimento da DP é a agregação da proteína alfa-sinucleína (conhecida também como α -sinucleína ou α -syn), que pode ser expressa em grandes concentrações nos corpos de Lewy, entretanto, as informações sobre como está proteína atua no organismo ainda continuam superficiais, o que resultou em um crescimento na exploração de sua funcionalidade e conexão com a DP. Visando compreender estas associações, o principal objetivo deste trabalho é estabelecer quais são as relações entre a α -syn e a DP, por meio de uma revisão integrativa de artigos publicados na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), entre os anos de 2021 e 2022.

PALAVRAS-CHAVE: Alfa-sinucleína. Doença de Parkinson. Revisão integrativa.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease. PD is caused by the reduction of nerve cells in the brain region called substantia nigra, which reduces the production of dopamine, a protein that acts as a neurotransmitter, and its reduction affects the regulation of body movements. A target of interest in current research related to the development of PD is the aggregation of the alpha-synuclein protein (also known as α -synuclein or α -syn), which can be expressed in high concentrations in Lewy bodies, however, how this protein works in the body still remain in shallow, which has resulted in the growth of the exploration of its functionality and connection with PD. Aiming to understand these associations, the main objective of this work is to establish the relationships between α -syn and PD, through an integrative review of articles published in the Virtual Health Library (VHL), between the years 2021 and 2022.

KEYWORDS: Alpha-synuclein. Parkinson's disease. Integrative review.

INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa, sendo a segunda de maior ocorrência no mundo, superada apenas pela Doença de Alzheimer (CABREIRA; MASSANO, 2019). Uwishema *et al.* (2022) afirmam que o mecanismo da DP está diretamente relacionado com a diminuição no número de neurônios dopaminérgicos presentes em uma região do mesencéfalo, denominada substância negra, na presença de corpos de Lewy, formados por aglomerados anormais de proteínas, como exemplo a alfa-

¹ Voluntária do Projeto Estímulo. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Ponta Grossa, Paraná, Brasil. E-mail: gabrielam@alunos.utfpr.edu.br. ID Lattes: 5805574020653390.

² Voluntária do Projeto Estímulo. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil. E-mail: carvalhoa@alunos.utfpr.edu.br. ID Lattes: 8462171074417604.

³ Docente no Curso Licenciatura em Ciências Biológicas/DAENS. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Ponta Grossa, Paraná, Brasil. E-mail: danisleib@utfpr.edu.br. ID Lattes: 5266519228515641.

⁴ Docente no Curso Tecnologia em Radiologia/DAFIS. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil. E-mail: katiaprus@professores.utfpr.edu.br. ID Lattes: 8556720111128355.



sinucleína. A dopamina é um importante neurotransmissor, responsável pela transmissão de sinais entre a substância negra e o corpo estriado. A redução da produção de dopamina gera um mal funcionamento no corpo estriado, causando uma perda na capacidade do paciente de controlar seus movimentos (LIMONGI, 2001).

A relação do desenvolvimento da DP ainda possui perguntas sem respostas. Evidências emergentes nos últimos anos apontaram a alfa-sinucleína (também denominada como α -sinucleína ou α -syn), como principal alvo para estes estudos. Visto isso, essa proteína é o objeto de estudo desta pesquisa.

A α -syn é uma proteína anfipática solúvel composta por cerca de 140 resíduos de aminoácidos, codificada pelo gene SNCA e predominantemente expressa em neurônios, sendo encontrada em grandes concentrações nos corpos de Lewy, assim como em terminais pré-sinápticos. Apresenta uma conformação α -hélice ao se remodelar nas membranas plasmáticas (MARINO; CALABRESI; GHIGLIERI, 2022; SERRATOS *et al.*, 2022). Brás e Outeiro (2021) afirmam que a presença da α -syn mal dobrada no cérebro pode ter uma relação direta com a DP, para qual Sian-Hulsmann e Riederer (2021) complementam ser relativo a defeitos genéticos ou falhas na expressão proteica. Estas relações ainda estão sendo estudadas visando compreender como a proteína atua, seus impactos dentro do sistema humano e como sua agregação corrobora com o desenvolvimento do Parkinson. Por esta razão, o presente trabalho tem como objetivo principal apresentar quais as relações entre a α -syn e a DP, por meio de uma revisão integrativa de artigos, identificando os temas gerais e específicos em relação aos trabalhos publicados na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), entre os anos de 2021 e 2022.

METODOLOGIA

A presente pesquisa é uma revisão integrativa da literatura, que de acordo com Cooper (1998), baseia-se nas etapas: 1) formulação do problema 2) coleta de dados ou pesquisa bibliográfica 3) avaliação dos dados 4) análise dos dados e 5) interpretação e apresentação dos resultados. A formulação do problema torneou-se pela pergunta: “Quais as relações entre a α -sinucleína e a doença de Parkinson?” Por meio desta, a pesquisa pelos artigos foi feita utilizando os termos: (alfa-sinucleína) AND (doença de Parkinson) na busca do banco de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), do Ministério da Saúde. Não se utilizou da nomenclatura com símbolos, α -sinucleína ou α -syn, pois os mesmos não são reconhecidos pelo sistema de busca do *site*.

Os critérios de inclusão foram: artigos completos datados entre 2021 e 2022; apresentação dos objetos de estudo como assunto principal e/ou palavras-chave. Estudos de revisão foram excluídos da pesquisa, pois como afirma Cooper (1998), estas são evidências puramente associativas, enquanto que as fundamentadas em pesquisas originais fornecem precedência causal entre as variáveis trabalhadas. Após a exclusão, os artigos restantes foram categorizados por seus limites de pesquisa, referente à sua população e amostra, definindo os organismos nos quais a pesquisa utilizou-se para embasamento e trabalho laboratorial: animais; humanos; animais/humanos.

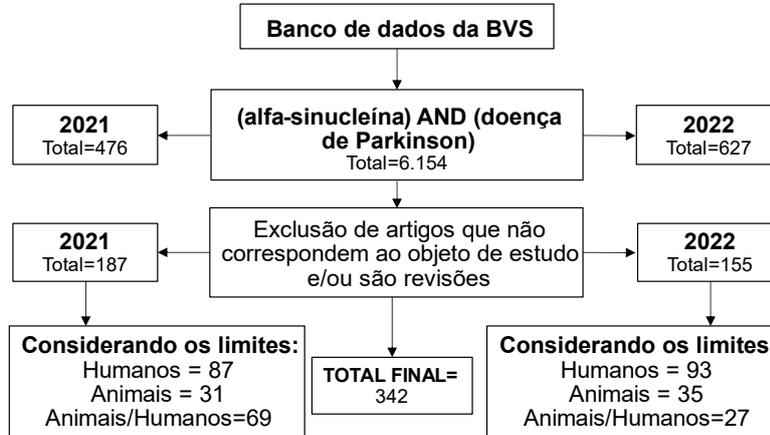
RESULTADOS E DISCUSSÃO

A totalidade de artigos obtidos foi de 6.154, sendo 476 do ano de 2021 e 627 de 2022, como demonstrado na figura 1. Após a exclusão seguindo os critérios propostos, estes valores foram reduzidos para 187 e 155, respectivamente. Quanto à divisão por



limites, 2022 apresentou um crescimento nas pesquisas, exceto nas relativas a Animais/Humanos, em que o valor decaiu. O valor total de artigos foi de 342.

Figura 1 – Fluxograma da seleção de artigos



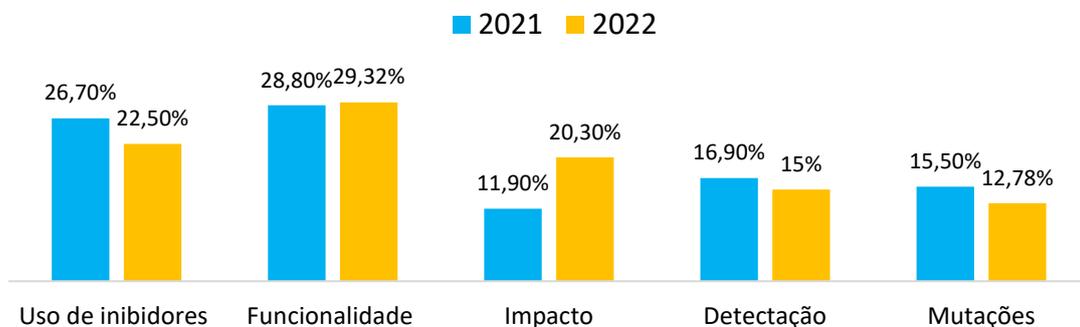
Fonte: Elaborada pelos autores (2023), com base nos artigos da BVS.

Quanto aos temas gerais abordados na constituinte da α -syn e sua relação com a DP, notou-se a prevalência de pesquisas voltadas à funcionalidade da proteína (gráfico 1), que visavam compreender como a mesma funciona no organismo animal e humano. A segunda variável mais predominante foi o uso de inibidores, cujo objetivo era bloquear a atuação da proteína nos organismos. A redução dos níveis de α -syn podem simbolizar uma premissa inovadora na busca de uma terapia eficiente para a DP, como exemplo, Wang *et al.* (2022) citam o uso de um composto oriundo de uma erva chinesa, o Ferruginol (Fer), para inibir a α -syn em células neuronais.

Dentre os demais tópicos, o impacto da α -syn acentuou um crescimento de interesse por parte dos pesquisadores, objetivando demonstrar variáveis sobre os níveis de agregação da α -syn e sua relação com o desenvolvimento da DP mais rapidamente ou lentamente, o que se conecta com os trabalhos de detecção, torneados pela busca de localizar esses pontos de agregação da proteína e suas interações.

A associação de mutações apresenta, em sua maioria, pesquisas envolvendo alterações de resíduos de aminoácidos específicos, pensando na relação destes com o potencial de efeito da proteína. Essas mutações podem resultar em determinadas “aberrações funcionais” (SEN; DEY; MAULIK, 2021).

Gráfico 1 – Porcentagem relativa aos temas gerais das pesquisas



Fonte: Elaborada pelos autores (2023), com base nos artigos da BVS.

Dentre os temas gerais, foram selecionados os objetivos específicos de pesquisa, como constam na tabela 1, que indicam que o tema mais trabalhado, segundo a indexação



do BVS, é a relação com a disfunção mitocondrial e a modelagem e análise estrutural da proteína.

Tabela 1 – Objetivos específicos de pesquisa

Objetivo específico de pesquisa	Percentual (%)	
	2021	2022
Agregação e o envelhecimento	7,32	3,46
Disfunção mitocondrial	24,39	30,77
Distúrbio do sono	2,44	3,46
Modelagem/análise estrutural	24,39	30,77
Relação com lipídeos	31,70	27
Relação com o intestino	9,75	3,46

Fonte: Elaborada pelos autores (2023), com base nos artigos da BVS.

Rey *et al.* (2021) afirmam que a α -syn possui implicações no processo de envelhecimento, categorizando o gene responsável pela sua expressão proteica, o SNCA, como capaz de apresentar alterações em genes específicos da DP, assim como implicações em demais doenças associadas ao envelhecimento.

Para Lang *et al.* (2021), a disfunção mitocondrial é um elemento que se tornou de interesse central na patogênese na DP. A agregação de α -syn nas mitocôndrias pode auxiliar na apoptose celular, que de acordo com Haque *et al.* (2022), gera estresse oxidativo nos neurônios, razão pela qual mais pesquisas tornaram este um alvo de produção de intermediadores para o tratamento da DP.

As pesquisas focadas na associação com distúrbio do sono definem seus objetivos pelo tema ao abordar que este sintoma, extremamente comum dentre pacientes com a DP, podem surgir antes do aparecimento dos sintomas motores. Autores como Dos Santos *et al.* (2021) indicam que formas fibrilares e/ou monoméricas da α -syn, podem apresentar ações celulares deletérias nos núcleos de controle do sono, ocasionando assim os distúrbios.

Em análise estrutural, Serratos *et al.* (2022) afirmam que a presença de mutações pode alterar a conformação da proteína, apresentando folhas beta cruzadas. Zhang *et al.* (2021) indicam que as informações estruturais fornecidas pela modelagem tridimensional podem ser um embasamento para a compreensão da disseminação patológica da α -syn.

Kurochka *et al.* (2021) estabelecem a associação com as membranas lipídicas, devido à α -syn estar diretamente associada ao tráfego de vesículas sinápticas. As interações da proteína com as membranas lipídicas é o que modula o processo de fibrilação, que ocorre devido à agregação da proteína em fibrilas amiloides e acabam se acumulando no mesencéfalo. Hoover *et al.* (2021) complementam que a interação entre α -syn e bicamadas lipídicas auxilia na deposição como corpos de Lewy.

A relação com o intestino é sugerida por trabalhos como de Derkinderen *et al.* (2021), em que propõem uma ligação entre a microbiota intestinal e a DP, afirmando que os locais de expressão de α -syn (intestino e cérebro) podem estar correlacionados com a Doença Inflamatória Intestinal (DII), e que os indivíduos parkinsonianos possuem, comumente, depósitos de α -syn no trato gastrointestinal.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os artigos analisados evidenciam que a alfa-sinucleína (α -syn) se apresenta como um elemento essencial na compreensão da Doença de Parkinson (DP). Entretanto, a maioria de seus mecanismos ainda permanecem desconhecidos, o que acentua a necessidade de novas pesquisas sobre a exploração funcional desta proteína. Em resposta ao problema da pesquisa, a relação entre a α -syn e a DP envolve a agregação da proteína no cérebro, que está diretamente relacionado ao local de expressão desta e suas interações com lipídios e membranas lipídicas, assim como com as mitocôndrias. O resultado destas agregações corrobora com sintomas comuns, mas pouco comentados, da doença, como os distúrbios do sono e problemas intestinais.

Agradecimentos

Este trabalho foi realizado com o apoio da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), através da Diretoria de Relações Empresariais e Comunitárias (DEPEX-CT). Agradecemos aos Departamentos de Extensão, Acadêmico de Física (DAFIS-CT), de Desenho Industrial (DADIN-CT) e o Acadêmico de Ensino (DAENS-PG). Agradecemos o apoio e orientação dos professores Danislei Bertoni (DAENS) e Katia Prus Pinho (DAFIS).

Conflito de interesse

Não há conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

- BRÁS, I. C.; OUTEIRO, T. F. Alpha-Synuclein: Mechanisms of Release and Pathology Progression in Synucleinopathies. **Cells**, v. 10, n. 2, p. 375, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/cells10020375>. Acesso em: 12 set. 2023.
- CABREIRA, V.; MASSANO, J. Doença de Parkinson: Revisão Clínica e Atualização [Parkinson's Disease: Clinical Review and Update]. **Acta medica portuguesa**, v. 32, n. 10, p. 661–670, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.20344/amp.11978>. Acesso em: 12 set. 2023.
- COOPER, H. M. **Synthesizing Research: A Guide for Literature Reviews**. 3. ed. Thousand Oaks: Sage Publications, 1998.
- DERKINDEREN, P. *et al.* Upregulation of enteric alpha-synuclein as a possible link between inflammatory bowel disease and Parkinson's disease. **Gut**, v. 70, n. 10, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323482>. Acesso em: 12 set. 2023.
- DOS SANTOS, A. B. *et al.* α -Synuclein Responses in the Laterodorsal Tegmentum, the Pedunculopontine Tegmentum, and the Substantia Nigra: Implications for Early Appearance of Sleep Disorders in Parkinson's Disease. **Journal of Parkinson's Disease**, v. 11, n. 4, p. 1773-1790, 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3233/JPD-212554>. Acesso em: 12 set. 2023.
- HAQUE, M. E. *et al.* Targeting α -synuclein aggregation and its role in mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. **British Journal of Pharmacology**, v. 179, n. 1, p. 23-45, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bph.15684>. Acesso em: 12 set. 2023.
- HOOVER, B. M. *et al.* Membrane Remodeling and Stimulation of Aggregation Following α -Synuclein Adsorption to Phosphatidylserine Vesicles. **The Journal of Physical Chemistry B**, v.



125, n. 6, p. 1582–1594, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c09192>. Acesso em: 12 set. 2023.

KUROCHKA, A. *et al.* Influence of Lipid Membranes on α -Synuclein Aggregation. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 12, n. 5, p. 825–830, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00819>. Acesso em: 12 set. 2023.

LANG, A. *et al.* Variable expression of mitochondrial complex IV in the course of nigral intracellular accumulation of α -synuclein. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 90, p. 57-61, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2021.08.001>. Acesso em: 12 set. 2023.

LIMONGI, J. C. P. **Conhecendo melhor a Doença de Parkinson**. 1. ed. Plexus: São Paulo, 2001.

MARINO, G.; CALABRESI, P.; GHIGLIERI, V. Alpha-synuclein and cortico-striatal plasticity in animal models of Parkinson disease. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 184, p. 153-166, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819410-2.00008-4>. Acesso em: 12 set. 2023.

REY, F. *et al.* α -Synuclein antisense transcript SNCA-AS1 regulates synapses- and aging-related genes suggesting its implication in Parkinson's disease. **Aging Cell**, v. 20, n.12, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ace1.13504>. Acesso em: 12 set. 2023.

SEN, S.; DEY, A.; MAULIK, U. Studying the effect of alpha-synuclein and Parkinson's disease linked mutants on inter pathway connectivities. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95889-5>. Acesso em: 12 set. 2023.

SERRATOS, I. N. *et al.* An Update on the Critical Role of α -Synuclein in Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies: from Tissue to Cellular and Molecular Levels. **Molecular Neurobiology**, v. 59, p. 620–642, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02596-3>. Acesso em: 12 set. 2023.

SIAN-HULSMANN, J.; RIEDERER, P. The Nigral Coup in Parkinson's Disease by α -Synuclein and Its Associated Rebels. **Cells**, v. 10, n. 3, p. 598. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells10030598>. Acesso em: 12 set. 2023.

UWISHEMA, O. *et al.* The understanding of Parkinson's disease through genetics and new therapies. **Brain and behavior**, v. 12, n. 5, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/brb3.2577>. Acesso em: 12 set. 2023.

WANG, Y. *et al.* The increase of α -synuclein and alterations of dynein in A53T transgenic and aging mouse. **Journal of Parkinson's disease**, v. 96, p. 154-162, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.11.002>. Acesso em: 12 set. 2023.

ZHANG, S. *et al.* Mechanistic basis for receptor-mediated pathological α -synuclein fibril cell-to-cell transmission in Parkinson's disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 118, n. 26, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8256039/>. Acesso em: 12 set. 2023.