

## O EXERCÍCIO FÍSICO E A DOENÇA DE PARKINSON: UMA PERSPECTIVA MOLECULAR

Luiz Antonio de Oliveira Rocha\*

### RESUMO

A doença de Parkinson, é uma desordem neuro-degenerativa crônica, progressiva que afeta pelo menos 1% da população acima de 70 anos de idade. Seus efeitos cognitivos e motores podem ser comparados aos causados pelos acidentes vasculares encefálicos, principalmente a perda de memória e a bradicinesia. De uma maneira geral, a doença de Parkinson é causada pela degeneração da substância negra resultando em uma perda dos neurônios dopaminérgicos do estriatum. Esta perda é acompanhada pelo aumento das células da glia e da diminuição de neuromelanina, pigmento contido normalmente nos neurônios dopaminérgicos do sistema nervoso bem como a presença de eosinófilos no citoplasma, chamados de corpos de *Lewy*, comuns em muitos dos neurônios restantes. A perda progressiva está associada, de modo secundário, a alterações no metabolismo cortical. Em contrapartida aos males do Parkinson, seres humanos idosos sob efeito do exercício moderado demonstraram incrementos na aprendizagem e a memória e redução dos processos degenerativos associados à atrofia nas áreas do cérebro, afetadas pelo envelhecimento, consideradas cruciais para processos cognitivos mais elevados. Neste sentido este projeto propõe estudar os efeitos do treinamento físico aeróbico crônico de longa duração em tecidos cerebrais por meio de técnicas proteômicas e genômicas, a fim de melhor entender os mecanismos moleculares dos benefícios do exercício físico sobre animais com doença de Parkinson induzida. Desta forma espera-se identificar mRNAs, miRNAs e proteínas que melhor esclareçam os efeitos benéficos do exercício sobre a qualidade de vida de idosos que apresentem mal de Parkinson. A identificação destas moléculas abrirá caminho para estudos funcionais onde o entendimento da adaptação ao exercício possa ajudar a entender os mecanismos moleculares da doença de Parkinson. O entendimento molecular em organismos modelos abrirá a possibilidade para buscar as mesmas vias em indivíduos humanos, visto que, dados de tecidos encefálicos são de impossível acesso em humanos.

---

\* possui graduação em Licenciatura pela Faculdade Dom Bosco de Educação Física (1994) e mestrado em Ciências Genômicas e Biotecnologia pela Universidade Católica de Brasília (2007). Atualmente é professor da Universidade Católica de Brasília.

## Introdução

A Doença de Parkinson é a síndrome extrapiramidal de mais alta prevalência na população idosa, sendo seus efeitos cognitivos e motores comparados aos causados pelos acidentes vasculares encefálicos, principalmente a perda de memória e a bradicinesia.

Também conhecido como mal de Parkinson, é uma desordem neuro-degenerativa crônica, progressiva que afeta pelo menos 1% da população acima de 70 anos de idade tendo sido inicialmente por James Parkinson em 1817 (Fahn, S.; Sulzer, D., 2004). O termo parkinsonismo refere-se a síndrome clínica identificada pela combinações de problemas motores: bradicinesia (lentidão diminuição da amplitude do movimento), tremores, rigidez muscular e perda dos reflexos posturais e o chamado fenômeno do congelamento (dificuldade ou incapacidade de mover os pés do solo). A descrição de ao menos duas destas características o mesmo tempo, e um aspecto inicial relevante para o diagnóstico clínico da doença (Savitt, J. M. et al, 2006).

A doença de Parkinson é causada pela degeneração da substância negra resultando em uma perda dos neurônios dopaminérgicos do estriatum. Esta perda é acompanhada pelo aumento das células da glia e da diminuição de neuromelanina, pigmento contido normalmente nos neurônios dopaminérgicos do sistema nervoso bem como a presença de eosinófilos no citoplasma, chamados de corpos de Lewy, comuns em muitos dos neurônios restantes. A perda progressiva esta associada, de modo secundário, a alterações no metabolismo cortical (Benamer, H. T. et al., 2000). Os sinais da perda dos neurônios dopaminérgicos e a presença dos corpos de Lewy também podem ser visualizadas em muitas áreas do cérebro na doença de Parkinson como no núcleo motor dorsal e núcleos da formação reticular, tálamo, amígdala, núcleo olfatório, córtex cerebral, dentre outras (Halliday, J. M. et al., 2006).

Alguns estudos sugerem que algumas toxinas possam induzir a doença de Parkinson (Reid, A. H., 2001). A toxina o mais extensamente estudada é a 1 methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), um análogo do meperidina, que quando injetado conduz às características clínicas da doença de Parkinson (Burns, R. S., 1983) (Langston, J. W. et al., 1983).

As causas ou a predisposição genética igualmente representam um importante papel no desenvolvimento da doença. A identificação da variabilidade genética no Tau, semaforina 5A,  $\alpha$ -sinucleína, fator de crescimento 20 do fibroblasto, e o receptor nuclear 1, Parkin, DJ-1, PINK-1 e LRRK2 estão associadas ao aumento do risco para a doença (Mizuta, I. et al., 2006).

Um dos principais fatores de risco identificados para o desenvolvimento da doença é o gênero masculino. Sua predominância em machos é mais elevada na maioria das populações estudadas, sugerindo um risco duas vezes maior para todas as idades (Baldereschi, M. et al., 2000) e influenciando também as características clínicas da doença tais com distúrbios do sono. Em mulheres são mais evidentes o prejuízo da estabilidade postural e a depressão (Scaglione, C. et al., 2005).

A prática regular do exercício físico vem mostrando muitos resultados em indivíduos com a doença de Parkinson, estando inclusive relacionada aos coadjuvantes do tratamento além dos aspectos preventivos (Thobois, S. 2007). Existe hoje uma vasta literatura sobre o efeito do exercício físico tanto em humanos quanto em sobre vários aspectos da função cerebral, podendo o mesmo exercer grandes efeitos benéficos na saúde cerebral, de um modo geral. O exercício físico ativa cascatas celulares e

moleculares que aumentam e mantêm a plasticidade cerebral, induz expressão de genes associados à plasticidade, promove neurogênese, aumento da vascularização e do metabolismo cerebral (Cheng, B., et al., 1994).

Estas alterações funcionais e estruturais têm sido observadas em várias regiões do sistema nervoso central, mas tem sido mais bem estudadas no hipocampo. O mecanismo chave para estes benefícios parece ser a indução de fatores tróficos centrais e periféricos dentre estes o BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) que se apresenta significativamente aumentado durante o exercício (Mattson, M. P., 2008).

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do Sistema Nervoso Central (SNC) participando da regulação de alguns importantes processos como a plasticidade sináptica, aprendizado e memória. [27-28] Devido a sua importância têm sido alvo de inúmeros estudos em desordens psiquiátricas, distúrbios de atenção e memória (Zarate, C. A. et al., 2002).

Sua ação pré e pós sináptica está associada a receptores específicos que podem ser classificados de acordo com suas características estruturais em dois grupos: receptores ionotrópicos e metabotrópicos. O grupo ionotrópico inclui o NMDA (N-metil-D-aspartato), o AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazolpropionato) e a família dos receptores do tipo cainato. Os receptores AMPA são canais iônicos associados principalmente  $\text{Na}^+$  e algum já os receptores do tipo NMDA são canais iônicos de  $\text{Ca}^{2+}$ . Ambos promovem a despolarização da membrana citoplasmática. Os receptores glutamatérgicos metabotrópicos estão associados a uma proteína G, como segundo mensageiro, que ativa por sua vez a fosfolipase C tendo por resultado à produção de inositol trifosfato (IP3), que induz a liberação de  $\text{Ca}^{2+}$  do retículo endoplasmático a ativação da proteína quinase C8 (Mathew, S. J. et al., 2005).

Deste modo o glutamato promove mudanças dendríticas locais na excitabilidade da membrana e na arquitetura citoesquelética e mudanças pós-transcricionais relacionadas a uma variedade de genes envolvidos na plasticidade.[24] Muitos dos fatores neurotróficos principais, incluindo BDNF, NGF, bFGF e IGF1 ativam receptores que possuem a atividade tirosina quinase intrínseca (Huan, E. J.; Reichardt, L. F., 2003).

Alguns dos genes induzidos por fatores neurotróficos incluem proteínas anti-apoptóticas, enzimas antioxidantes, e proteínas envolvidas na homeostase do metabolismo energético. Por exemplo, o bFGF regula a expressão do receptor de NMDA e de AMPA nas subunidades dos neurônios embrionários do hipocampo in vitro, modificando deste modo a sensibilidade ao glutamato (Cheng, B. et al., 1995).

Há um grande interesse em explicar os mecanismos moleculares da plasticidade sináptica que ocorre em resposta a várias mudanças comportáveis e ambientais. Os receptores AMPA e NMDA são de fundamental para o chamado o potencial de longo prazo (LTP) associado aos processos de aprendizagem. O influxo de  $\text{Ca}^{2+}$  ativa a quinases e fosfatases que atuam em uma variedade de ações que incluem a remodelação pós-sináptica e a transcrição de fatores que induzem a expressão dos genes que promovem plasticidade neural, incluindo os já citados fatores neurotróficos (Lisman, J. , 2003).

A ativação excessiva dos receptores do glutamato pode provocar a morte dos neurônios, particularmente sob circunstâncias de disponibilidade reduzida de energia e sob condições de estresse oxidativo elevado fenômeno chamado de excitotoxicidade (Mattson, M. P., 2003). Existem ao menos dois

mecanismos distintos de excitotoxicidade a necrose de que envolve influxo descontrolado de Na<sup>+</sup> provocando a lise celular e a apoptose provocada pela entrada excessiva de Ca<sup>2+</sup> que induz alterações endoplasmáticas resultando na ativação das caspases e a condensação e fragmentação nucleares da cromatina (Furukawa, K. et al., 1997).

Níveis baixos de energia celular (processos isquêmicos, o esforço oxidativo provocado pelo envelhecimento normal ou em distúrbios neuro-degenerativos podem promover a excitotoxicidade, enquanto o BDNF e TNF protegem os neurônios através da via de ativação de enzimas antioxidantes tais como a Manganês-SOD e de proteínas anti-apoptóticas (Lee, S. et al., 1994).

Os neurônios dopaminérgicos da substância negra, que controlam movimentos do corpo, estão entre as populações as mais susceptíveis ao estresse oxidativo associado ao processo de envelhecimento conseqüentes a sobre ativação dos receptores do glutamato e a ativação dos fatores neurotróficos GDNF, BDNF e bFGF parecem estar associados a proteção destes (Gaya, A. T., 1999).

Mais recentemente os estudos evidenciam efeitos benéficos no processo cognitivo (memória, aprendizagem, atenção) e associação entre a atividade física e menor risco de demência, demência senil, e doença de Alzheimer. Em seres humanos idosos, foram demonstrados incrementos na aprendizagem e a memória e redução dos processos degenerativos associados à atrofia nas áreas do cérebro, afetadas pelo envelhecimento, consideradas cruciais para processos cognitivos mais elevados (Heyn, P et al., 2004). Estes mecanismos foram mais bem associados a exercício moderado (Larson, E. B., et al., 2006).

Tendo em vista que a coleta e análise de tecidos encefálicos e praticamente impossível os principais estudos desta área são realizados em modelos animais. Em roedores, jovens e idosos, estabeleceu-se um melhor desempenho na aquisição e a retenção de memória (Schweitzer, N. B., et al., 2006). Além disso, o exercício parece facilitar a plasticidade neural no hipocampo, região fundamental para a aprendizagem espacial. Esta plasticidade é a mais evidente no giro denteado, onde o exercício realça o potencial de longo prazo (LTP) (Vanpraag, H. et al., 1999) estando diretamente associada ao receptor NMDA (Castellano, C., et al., 2001).

Dietrich et al., 2005 demonstram que o exercício físico voluntário afetou o a concentração de glutamato, receptores AMPA e a modulação do estado de fosforilação e de-fosforilação do NMDA, sugerindo que o sistema glutamato pode ser um alvo putativo para a modulação para o exercício regular. Embora alguns estudos mostrem melhorias, em roedores, após 1 semana de exercício, a maioria destes benefícios foi associada a modelos de treinamento de longo prazo, de 3 a 12 semanas (Vaynman, S. et al., 2007).

Os benefícios do exercício físico no funcionamento cognitivo têm sido bem relatados na literatura científica, entretanto o efeito do exercício físico em modelos animais induzidos a doença de Parkinson, sob a ótica molecular, ainda é muito pouco explorado é importantíssimo a busca por um melhor entendimento dos mecanismos moleculares associados exercício físico.

## Principais Referências Bibliográficas

- 1 BALDERESCHI, M., et al. (2000), "Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men". *ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging. Neurology*, **55**(9): 1358-63.
- 2 BANNERMAN, D.M., et al. (1995), "Distinct components of spatial learning revealed by prior training and NMDA receptor blockade". *Nature*. **378**(6553): 182-6.
- 3 BENAME, H.T., et al. (2000), "Correlation of Parkinson's disease severity and duration with 123I-FP-CIT SPECT striatal uptake". *Mov Disord*, **15**(4): 692-8.
- 4 BRAAK, H., et al. (2003), "Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease". *Neurobiol Aging*, . **24**(2): 197-211.
- 5 BURNS, R.S., et al.(1983), "A primate model of parkinsonism: selective destruction of dopaminergic neurons in the pars compacta of the substantia nigra by N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine". *Proc Natl Acad Sci U S A*, **80**(14): 4546-50.
- 6 CAMERON, H.A.; HAZEL, T.G.; MCKAY, R.D. (1998), "Regulation of neurogenesis by growth factors and neurotransmitters". *J Neurobiol*, . **36**(2): 287-306.
- 7 CASTELLANO, C.; CESTARI, V.; CIAMEI, A. (2001), "NMDA receptors and learning and memory processes". *Curr Drug Targets*, . **2**(3): 273-83.
- 8 CANNING, C.G., et al. (2009), "Exercise therapy for prevention of falls in people with Parkinson's disease: a protocol for a randomised controlled trial and economic evaluation". *BMC Neurol*, **9**: 4.
- 9 CARRO, E., et al. (2001) "Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy". *J Neurosci*. **21**(15): 5678-84.
- 10 COTMAN, C.W.; BERCHTOLD N.C. (2002), "Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity". *Trends Neurosci*. **25**(6): 295-301.  
COTMAN, C.W., BERCHTOLD N.C.; CHRISTIE, L. A. (2007), "Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation". *Trends Neurosci*. **30**(9): 464-72.
- 11 CHENG, B. et al. (1994), "Tumor necrosis factors protect neurons against metabolic-excitotoxic insults and promote maintenance of calcium homeostasis". *Neuron*, **12**(1): 139-53.  
  
CHENG, B., et al. (1995), "Basic fibroblast growth factor selectively increases AMPA-receptor subunit GluR1 protein level and differentially modulates Ca<sup>2+</sup> responses to AMPA and NMDA in hippocampal neurons". *J Neurochem*. **65**(6): 2525-36.
- 12 COLCOMBE, S.; KRAMER, A.F. (2003), "Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study". *Psychol Sci*. **14**(2): 125-30.
- 13 DIETRICH, M.O., et al. (2005), "Exercise affects glutamate receptors in postsynaptic densities from cortical mice brain". *Brain Res*. **1065**(1-2): 20-5.
- 14 FAHN, S.; SULZER, D. (2004), "Neurodegeneration and neuroprotection in Parkinson disease". *NeuroRx*, **1**: 139-54.
- 15 FURUKAWA, K., et al. (1997), "The actin-severing protein gelsolin modulates

- calcium channel and NMDA receptor activities and vulnerability to excitotoxicity in hippocampal neurons*". *J Neurosci*. **17**(21): 8178-86.
- 16 HAAXMA, C.A., et al. (2007), "*Gender differences in Parkinson's disease*". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **78**(8): 819-24.
- 17 HALLIDAY, G.M. et al. (2006), "*Critical appraisal of brain pathology staging related to presymptomatic and symptomatic cases of sporadic Parkinson's disease*". *J Neural Transm Suppl*, (70): 99-103.
- 18 HEYN, P.; ABREU, B.C.; OTTENBACHER, K.J. (2004), "*The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis*". *Arch Phys Med Rehabil*. **85**(10): 1694-704.
- 19 HIRSCH, M.A. and FARLEY, B.G.(2009), "*Exercise and neuroplasticity in persons living with Parkinson's disease*". *Eur J Phys Rehabil Med*. **45**(2): 215-29.
- 20 HOWELS, D.W. et al. (2000), "*Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's disease substantia nigra*". *Exp Neurol*, . **166**(1): 127-35.
- 21 HUANG, E.J.; REICHARDT, L.F. (2003), "*Trk receptors: roles in neuronal signal transduction*". *Annu Rev Biochem*. **72**: 609-42.
- 22 LANGSTON, J.W., et al. (1983), "*Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis*". *Science*, **219**(4587): 979-80.
- 23 LARSON, E.B., et al. (2006), "*Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older*". *Ann Intern Med*, 2 **144**(2): p. 73-81.
- 24 LE, W.D., et al. (2003), "*Mutations in NR4A2 associated with familial Parkinson disease*". *Nat Genet*, **33**(1): 85-9.
- 25 LEE, S., et al. (1997), "*Early induction of mRNA for calbindin-D28k and BDNF but not NT-3 in rat hippocampus after kainic acid treatment*". *Brain Res Mol* . **47**(1-2): 183-94.
- 26 LISMAN, J. (2003), "*Long-term potentiation: outstanding questions and attempted synthesis*". *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, . **358**(1432): 829-42.
- 27 LU, C., et al. (2002), "*Direct cleavage of AMPA receptor subunit GluR1 and suppression of AMPA currents by caspase-3: implications for synaptic plasticity and excitotoxic neuronal death*". *Neuromolecular Med*. **1**(1): 69-79.
- 28 MATTSON, M.P. (2008), "*Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease*". *Ann N Y Acad Sci*. **1144**: 97-112.
- MATTSON, M.P.; MAUDSLEY, S; MARTIN, B. (2004), "*A neural signaling triumvirate that influences ageing and age-related disease: insulin/IGF-1, BDNF and serotonin*". *Ageing Res Rev*. **3**(4): 445-64.
- 29 MATTSON, M.P., *Excitotoxic and excitoprotective mechanisms: abundant targets for the prevention and treatment of neurodegenerative disorders*. *Neuromolecular Med*, 2003. **3**(2): p. 65-94.
- 30 MATHEW, S.J.; KEEGAN, K.; SMITH, L. (2005), "*Glutamate modulators as novel interventions for mood disorders*". *Rev Bras Psiquiatr*. **27**(3): 243-8.
- 31 O'CALLAGHAN, R.M.; OHLE, R.; KELLY, A.M. (2007), "*The effects of forced exercise on hippocampal plasticity in the rat: A comparison of LTP, spatial- and*

- non-spatial learning*". *Behav Brain Res*, . **176**(2): 362-6.
- 32 REID, A.H., et al.(2001), "*Experimenting on the past: the enigma of von Economo's encephalitis lethargica*". *J Neuropathol Exp Neurol*, **60**(7): 663-70.
- 33 SAVITT, J.M., DAWSON, V.L.; DAWSON, T.M. (2006) "*Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine*". *J Clin Invest*, **116**(7): 1744-54.
- 34 SCAGLIONE, C., et al. (2005), "*REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease: a questionnaire-based study*". *Neurol Sci*, **25**(6): 316-21.
- 35 SCHEWEISER, N.B., et al. (2006), "*Exercise-induced changes in cardiac gene expression and its relation to spatial maze performance*". *Neurochem Int*. **48**(1): 9-16.
- 36 TAJIRI, N., et al. (2009), "*Exercise exerts neuroprotective effects on Parkinson's disease model of rats*". *Brain Res*.
- 37 THOBOIS, S. and BROUSSOLLE, E. (2007), "*Initial management of Parkinson disease*". *Presse Med*, **36**(1 Pt 2): . 86-91.
- 38 VAN DEN EEDEN, S.K., et al. (2003), "*Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity*". *Am J Epidemiol*, **157**(11): 1015-22.
- 39 VAN DEL WALT, J.M., et al. (2004), "*Fibroblast growth factor 20 polymorphisms and haplotypes strongly influence risk of Parkinson disease*". *Am J Hum Genet*, **74**(6): 1121-7.
- 40 VAN PRAAG, H., et al. (1999), "*Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice*". *Proc Natl Acad Sci U S A*. **96**(23): 13427-31.
- 41 VAYNMAN, S.; YING, Z. Ying, GOMEZ-PINILLA, F. (2004), "*Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition*". *Eur J Neurosci*, . **20**(10): 2580-90.
- VAYNMAN, S.; YING, Z.; GOMEZ-PINILLA, F. (2007), "*The select action of hippocampal calcium calmodulin protein kinase II in mediating exercise-enhanced cognitive function*". *Neuroscience*. **144**(3): p. 825-33.
- 42 ZARATE, C.A., et al. (2002), "*Modulators of the glutamatergic system: implications for the development of improved therapeutics in mood disorders*". *Psychopharmacol Bull*. **36**(4): 35-83.