


## Agregados de $\alpha$ -sinucleína e a doença de Parkinson

 <https://doi.org/10.56238/sevened2024.001-055>

### **Isadora Cucolo Oliveira**

Graduanda em medicina pelo Centro Universitário de Votuporanga – UNIFEV.

### **Tárik Abdalla dos Santos**

Graduando em medicina pelo Centro Universitário de Votuporanga – UNIFEV.

### **Ian Vilas Boas Covizzi**

Residente do programa de Radiologia do Ultra X - medicina diagnóstica. São José do Rio Preto-SP.

### **Thatiana Scalon**

Graduada em medicina pela Faculdade dos Grandes Lagos - UNILAGO.

### **João Renato Villas Bôas**

Graduando pela Faculdade de Medicina de Catanduva – FAMECA.

### **Frans Eberth Costa Andrade**

Doutor. Docente da Universidade Paulista e da Universidade Brasil.

### **Alba Regina de Abreu Lima**

Doutora. Docente da Faculdade de Medicina de Rio Preto - FAMERP.

### **Sheila Adami Vayego**

Doutora. Docente do Centro Universitário de Votuporanga – UNIFEV.

### **Uderlei Doniseti Silveira Covizzi**

Doutor. Docente do Centro Universitário de Votuporanga - UNIFEV, UNORTE e Universidade Brasil.

## **RESUMO**

A Doença de Parkinson (DP) é caracterizada pela degeneração progressiva dos neurônios dopaminérgicos da substância nigra, levando a alterações motoras que evoluem para tremores, rigidez e bradicinesia com instabilidade postural. Com o tempo, se observa distúrbios cognitivos, como demência leve, alterações emocionais como depressão e ansiedade, distúrbios autonômicos e do sono. Equivale a segunda enfermidade neurodegenerativa mais prevalente entre a população idosa, configurando-se como um quadro clínico crônico e progressivo. Atualmente é classificada como uma sinucleinopatia, pertencente a um grupo de doenças caracterizadas pela deposição anômala da proteína alfa-sinucleína. Essa proteína se agrega de forma anormal no tecido neuronal, dando origem aos corpos de Lewy. A  $\alpha$ -sinucleína é uma proteína solúvel de 140 aminoácidos que aparece de forma abundantemente nos terminais sinápticos dos neurônios. A sequência de aminoácidos N terminal de 1-60 é composto por várias lisinas e essas repetições parecem ser importantes para a interação aos lipídios da vesícula. A sequência central que envolve os resíduos de aminoácidos 61-95 é a porção mais hidrofóbica da proteína, sendo conhecida como componente não amiloide beta, capaz de mudar o seu estado de hélice para folha beta pregueada, expondo os grupos hidrofóbicos e favorecendo a agregação proteica. Os resíduos 96-140 do C terminal são constituídos principalmente por aminoácidos ácidos, com carga negativa, necessário para a ligação do cálcio. Os mecanismos patogênicos da DP envolvem o envelhecimento incorreto e a agregação de  $\alpha$ -sinucleína, falha no metabolismo dessas proteínas por deficiência no sistema proteossoma/ubiquitina ou fagolisossomal, disfunção mitocondrial, inflamação e estresse oxidativo. A maioria dos casos de Parkinson são caracterizados por apresentarem natureza esporádica, correspondendo a cerca de 90-95%. As formas monogênicas podem apresentar caráter recessivo ou dominante, consistindo somente em 30% dos casos familiares e responsabilizando-se somente com 3 -5% dos casos esporádicos.

**Palavras-chave:** Neurodegenerativas, Sinucleinopatia, Amiloidose, Beta pregueada.

## 1 INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo de início adulto, descrito pela primeira vez como "paralisia por agitação" por James Parkinson em seu ensaio sobre a Paralisia Aguda de 1817. A patogênese da doença permaneceu obscura até o início do século 20, quando o patologista alemão Frederick Lewy, em 1912, descreveu inclusões citoplasmáticas neuronais em diversas áreas cerebrais. Posteriormente, em 1919, Tretiakoff observou que a perda de neurônios na região da substância nigra pars compacta (SNc) do mesencéfalo era a anormalidade mais relevante na DP. Na década de 1950, pesquisadores identificaram a relevância da dopamina e sua deficiência nos gânglios da base como o elemento-chave para a compreensão da fisiopatologia e da bioquímica patológica da DP (Hornykiewicz, 2006).

Trata-se da segunda enfermidades neurodegenerativas mais prevalentes entre a população idosa, configurando-se como um quadro clínico crônico e progressivo. Tal condição patológica é atribuída à redução significativa do neurotransmissor dopamina nos gânglios da base do sistema nervoso central (Cabreira, Massano, 2019).

Atualmente é classificada como uma sinucleinopatia, pertencente a um grupo de doenças caracterizadas pela deposição anômala da proteína alfa-sinucleína. Na DP, essa proteína se agrega de forma anormal no tecido neuronal, dando origem aos corpos de Lewy, que representam uma característica patológica distintiva desse grupo de enfermidades (Spillantini *et al.*, 1997).

A DP é caracterizada por sintomas motores, como tremores, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural, resultantes da degeneração progressiva das células nervosas que produzem dopamina em uma região do cérebro chamada substância nigra. Adicionalmente aos sintomas motores, a DP também pode apresentar expressivas manifestações não motoras. Estas incluem distúrbios cognitivos, como a ocorrência de demência leve, alterações emocionais, notadamente depressão e ansiedade, bem como distúrbios autonômicos, distúrbios do sono e disfunção autonômica (Hayes, 2019). Essa ampla variedade de sintomas não motores afeta consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes, exacerbando os impactos da doença de forma abrangente e tornando o diagnóstico e manejo clínico desafiadores.

## 2 FISIOPATOLOGIA

Os núcleos da base são uma coleção de estruturas de substância cinzenta nomeados por sua localização profunda, dentro da parte anterior do encéfalo. Funcionalmente, possuem papel significativo no controle da postura e dos movimentos voluntários, por meio de conexões com o tálamo, com o córtex e com estruturas vizinhas. Além disso, os núcleos da base têm conexões com as vias do sistema límbico, que governam a expressão dos vários comportamentos e estados motivacionais (Drake; Vogl; Mitchell, 2021).

São componentes dos núcleos de base as seguintes estruturas:

- a) do telencéfalo: núcleo caudado, putame, globo pálido e núcleo accumbens;
- b) do mesencéfalo: substância nigra (partes compacta e reticular);
- c) do diencéfalo: núcleo subtalâmico.

Vale ainda ressaltar a existência de estruturas correlacionadas aos núcleos de base, como a área tegmentar ventral, o núcleo pedúnculo-pontino, os núcleos da rafe dorsal e a habênula (Meneses, 2011). O corpo estriado localiza-se lateralmente ao tálamo e é quase totalmente dividido por uma faixa de fibras nervosas, a cápsula interna, nos núcleos caudado e lentiforme. A nomenclatura estriada é utilizada devido à aparência estriada produzida pelos cordões de substância cinzenta que atravessam a cápsula interna e ligam o núcleo caudado com o putame do núcleo lentiforme (Splittgerber, 2021).

O núcleo caudado encontra-se medialmente à cápsula interna, em uma grande massa de substância cinzenta, em formato de C, a qual é dividida em cabeça, corpo e cauda, que seguem estreitamente o formato do ventrículo lateral. A cabeça deste núcleo tem um formato arredondado que contribui para a formação da parede lateral do corno anterior do ventrículo lateral. Também nesse nível, a cabeça do núcleo caudado é contínua com o putame. Devido essa proximidade, o putame e o núcleo caudado são chamados de corpo estriado. No nível do forame interventricular, a cabeça do núcleo caudado se transforma no corpo, que é longo, e afina-se conforme se direciona à cauda. Ao longo de seu trajeto, seu corpo contribui para o assoalho do ventrículo lateral. Próximo à margem posterior do tálamo, o corpo do núcleo caudado ao segmento da cauda. Ela continua anteriormente, dentro do teto do corno inferior do ventrículo lateral, para terminar no corpo amigdalóide (Drake; Vogl; Mitchell, 2021).

O núcleo lentiforme é uma massa de substância cinzenta cuja base convexa larga é dirigida lateralmente, enquanto a extremidade mais estreita é dirigida medialmente. Está mergulhado na substância branca do hemisfério cerebral e relacionado medialmente com a cápsula interna, que o separa do núcleo caudado e do tálamo. Lateralmente, relaciona-se com uma lâmina fina de substância branca, a cápsula externa, que o separa de uma lâmina delgada de substância cinzenta, denominada claustro. Por sua vez, o claustro separa a cápsula externa da substância branca subcortical da ínsula. Uma placa vertical de substância branca divide o núcleo em uma parte lateral maior e mais escura, o putame, e uma parte mais clara interna, o globo pálido. A palidez do globo pálido deve-se à presença de uma alta concentração de fibras nervosas mielinizadas. Inferiormente, na sua extremidade anterior, o putame é contínuo com a cabeça do núcleo caudado (Splittgerber, 2021).

O corpo amigdalóide situa-se no lobo temporal, próximo ao unco, é considerado como parte do sistema límbico e por meio de suas conexões, pode influenciar a resposta do corpo a alterações ambientais. Por exemplo, na presença de sensação de medo, ele pode modificar a frequência cardíaca, a pressão arterial e a frequência respiratória (Splittgerber, 2021).

A substância nigra é uma estrutura de coloração escura, formada por neurônios contendo melanina, e que está localizada no mesencéfalo, entre o tegmento e a base do pedúnculo, que são componentes do pedúnculo cerebral. Classificada como a maior estrutura nuclear do mesencéfalo, estando interposta entre o núcleo subtalâmico e a base do pedúnculo. A substância nigra é dividida em 2 partes: a pars compacta (SNc) e a pars reticulata (SNr). A pars compacta localiza-se dorsalmente, e seus neurônios contêm grandes quantidades de dopamina. Essa divisão da substância nigra apresenta as principais projeções eferentes, sobretudo através das fibras nigroestriatais, que fazem a conexão entre o corpo estriado e estão envolvidas com o controle dos movimentos. Existem também conexões entre a amígdala (envolvida com as emoções e motivação) e a formação reticular (envolvida com a vigília) com a pars compacta da substância nigra. A pars reticulata, por sua vez, localizada ventralmente, recebe as principais projeções aferentes para a substância nigra, oriundas principalmente do corpo estriado: fibras estriatonigras, e o neurotransmissor envolvido é o GABA (ácido gama-aminobutírico) (Meneses, 2011). A substância nigra possui três tipos diferentes de neurônios classificados de acordo com sua forma, grau de pigmentação, tipos de processos celulares e tamanho da célula. Os neurônios do tipo I são maiores, encontrados na *pars compacta* e seu polo do corpo celular contém grande quantidade de grânulos de neuromelanina. Os neurônios do tipo II são de tamanho médio, encontrados na *pars reticulata* e na *pars diffusa*, porém estão em pequena quantidade na *pars compacta*. Esse neurônio não apresenta depósitos de neuromelanina, mas possui grânulos de lipofuscina. Os neurônios do tipo III são geralmente pequenos, encontrados na *pars diffusa* e não possuem grânulos de lipofuscina (Di Lorenzo, 2011).

A atividade dos núcleos da base é iniciada por informações recebidas das áreas pré-motora e suplementar do córtex motor, do córtex sensitivo primário, do tálamo e do tronco encefálico. O fluxo eferente dos núcleos da base é conduzido através do globo pálido, que então influencia as atividades das áreas motoras do córtex cerebral ou de outros centros no tronco encefálico. Por conseguinte, controlam os movimentos musculares ao influenciar o córtex cerebral e não exercem nenhum controle direto através de vias descendentes para o tronco encefálico e a medula espinal. Dessa maneira, os núcleos da base ajudam na regulação dos movimentos voluntários e na aprendizagem das habilidades motoras, como escrever as letras do alfabeto, desenhar um diagrama, chutar uma bola de futebol, utilizar as cordas vocais para falar e cantar, e utilizar os músculos oculares quando se olha para um objeto (Splittgerber, 2021).

Essas estruturas influenciam não apenas na execução de determinado movimento, como, por exemplo, o movimento dos membros, como também ajudam a prepara-los. Isso pode ser obtido pelo controle dos movimentos axiais e dos cíngulos dos membros, e posicionamento de suas porções proximais. A atividade de determinados neurônios do globo pálido aumenta antes da execução de movimentos ativos nos músculos distais dos membros. Essa importante função preparatória permite

ao tronco e aos membros assumir posições apropriadas antes que a parte motora primária do córtex cerebral ative movimentos distintos das mãos e dos pés (Splittgerber, 2021).

Existem vias eferentes que se projetam do corpo estriado em sentido convergente para influenciar os núcleos dos gânglios da base. A via denominada de indireta é responsável por causar a desinibição de células no núcleo subtalâmico a partir de uma série de sinais inibitórios provenientes do putâmen e do segmento palidal externo. Há a liberação de neurônios subtalâmicos que transmitem excitação para neurônios do segmento palidal interno, que, por sua vez, fornecem impulso inibitório aos núcleos motores do tálamo, tendo como consequência a diminuição da ativação talâmica no córtex motor e a suavização da atividade motora corticalmente iniciada. No entanto, quando essa via apresenta alguma disfunção, os neurônios dos núcleos motores talâmicos não são inibidos, permitindo a excitação do córtex motor e resultando na produção de movimentos involuntários que não podem ser interrompidos. Os neurônios da via indireta expressam receptores dopaminérgicos (D2), nos quais a dopamina atua como inibitória (Freeze, 2013; Guyton & Hall, 2017).

Essa via é responsável pela estimulação do córtex (via neurônios glutamatérgicos) e a condução dos neurônios inibitórios no putâmen para células do segmento palidal interno, que se projetam para os núcleos motores do tálamo. Os neurônios no segmento interno formam um circuito inibitório que envolve os neurônios talamocorticais que se projetam para o córtex motor, causando a desinibição dos neurônios, permitindo, então, a transmissão de impulsos excitatórios do tálamo para o córtex motor e consequentemente, o movimento. (Freeze, 2013; Guyton & Hall, 2017).

A anormalidade de movimento observada na DP é causada pela degeneração da projeção nigroestriatal dopaminérgica, levando a acinesia (pobreza de movimentos), bradicinesia (lentidão), rigidez muscular, tremor de frequência em repouso (Wichmann, DeLong, 2007). Na DP, ocorre uma diminuição da atividade da via direta, que é inibitória, em paralelo, há um aumento de atividade na chamada via indireta, que é “não inibitória” (inibe a via direta, que é inibitória). O efeito deste desbalanço, há um aumento a taxa de disparo dos neurônios inibitórios no globo pálido interno, com referências para estruturas pré-motoras, como o tálamo. A inibição dos centros pré-motores explica os sintomas de acinesia/bradicinesia, porém, não explica tremor e rigidez. Os distúrbios do movimento na doença DP estão comumente associados a oscilações lentas e aumento da sincronia da atividade neuronal nos gânglios de base. Os estímulos inibitórios do corpo estriado ao globo pálido externo é um parâmetro chave para controlar as oscilações nos gânglios da base (Kumar *et al.*, 2011).

Os aspectos fisiopatológicos da DP são a progressiva degeneração dos neurônios mielinizados da parte compacta da substância negra (SNpc) e a presença de inclusões citoplasmáticas, denominadas corpúsculos de Lewy, que são formadas por  $\alpha$ -sinucleína e ubiquitina.

A degeneração dos neurônios dopaminérgicos da via nigroestriatal leva a uma alta redução dos níveis de dopamina no estriado, assim como em outros núcleos da base. Os núcleos da base são

considerados uma alça lateral moduladora que orienta o fluxo de informação do córtex cerebral para os neurônios motores da medula espinhal. Áreas motoras corticais projetam de maneira somatotópica para o estriado, estabelecendo conexões sinápticas excitatórias glutamatérgicas com neurônios GABAérgicos espinhosos médios. Na via direta, os neurônios projetam-se de maneira monossináptica à SNpr e ao segmento interno do globo pálido; estes, por sua vez, fazem uma retransmissão para o tálamo ventral anterior e ventral lateral. Como o neurotransmissor de ambas as ligações é o GABA, que é inibitório, o efeito final da estimulação da via direta é um impulso excitatório para o córtex. Na segunda via, chamada indireta, neurônios gabanérgicos projetam-se para o segmento externo do globo pálido, daí para o núcleo subtalâmico e, finalmente, para o globo pálido interno. Todavia, esta ligação final do núcleo subtalâmico para o globo pálido interno e SNpr é uma via glutamatérgica excitatória. Por conseguinte, o efeito final da estimulação da via indireta a nível do estriado, consiste na redução do efluxo excitatório do tálamo para o córtex cerebral. O principal aspecto desse modelo de função dos gânglios da base, que é responsável pelos sintomas observados na DP, consiste no efeito diferencial da dopamina proveniente da substância negra compacta (SNpc) nas vias direta e indireta. Os neurônios do estriado que dão origem à via direta expressam receptores D1 excitatórios, enquanto os neurônios que formam a via indireta expressam primariamente neurônios D2, inibitórios. Dessa forma, a dopamina liberada no estriado tende a aumentar a atividade da via direta e reduzir a da via indireta, enquanto a depleção que ocorre na DP tem efeito oposto. O efeito final da redução de influxo dopaminérgico na DP consiste em acentuado aumento do efluxo inibitório da SNpr e do globo pálido interno para o tálamo e redução da excitação do córtex motor (Gonçalves, 2021). Na DP, ao nível macroscópico, o cérebro pode apresentar uma leve atrofia do córtex frontal, com dilatação ventricular. A principal alteração morfológica é observada no tronco cerebral, ocorrendo perda de área pigmentada escura na substância negra, correspondendo a morte dos neurônios dopaminérgicos (Kouli *et al.*, 2018).

Assim, a perda de neurônios dopaminérgicos está associada com o início, apesar de lento, de sintomas motores, havendo uma relação direta entre a duração da doença, extensão da perda de dopamina e disfunção motora. Os sintomas motores clássicos da DP são bradicinesia, tremor de repouso, rigidez muscular e instabilidade postural e estes só se manifestam quando já houve perda de cerca de 60% dos neurônios nigrais e depleção de 80% do conteúdo de dopamina do estriado. Sintomas não-motores como déficits cognitivos, distúrbios do sono, disfunção olfatória e depressão são outras manifestações incapacitantes comuns da doença (Gonçalves, 2021).

As características neuropatológicas para o aparecimento dos sintomas motores na DP relacionam com a degeneração dos neurônios dopaminérgicos, ou com a perda de terminais dopaminérgicos nos gânglios da base, como apontados mais recentemente (Simon *et al.*, 2020).

Apesar dos sintomas da DP estarem bem caracterizados, os mecanismos subjacentes e as causas da doença ainda não estão completamente esclarecidos. Mutações genéticas patogênicas em genes como  $\alpha$ -sinucleína, parkin, PINK-1 e LRRK-2 podem levar a formas familiares da DP. Fatores ambientais, como metais pesados, pesticidas e fungicidas também têm sido associados com um elevado risco para a doença (Gonçalves, 2021).

### 3 CARACTERÍSTICAS DA PROTEÍNA $\alpha$ -SINUCLÉINA

A agregação proteica acontece devido a alterações nos níveis secundários das mesmas, modificando a sua solubilidade e favorecendo o seu depósito. Várias patologias, com diferentes intensidades e órgãos ou sistemas, estão relacionadas com o dobramento incorreto de proteínas (Covizzi, et al. 2023). A doença de Parkinson (DP) é caracterizada pelo surgimento de inclusões intracelulares de uma proteína chamada  $\alpha$ -sinucleína mal dobrada, formando agregados em fibrilas que relacionando-se com a perda de neurônios dopaminérgicos do cérebro (Bridi, Hirth, 2018).

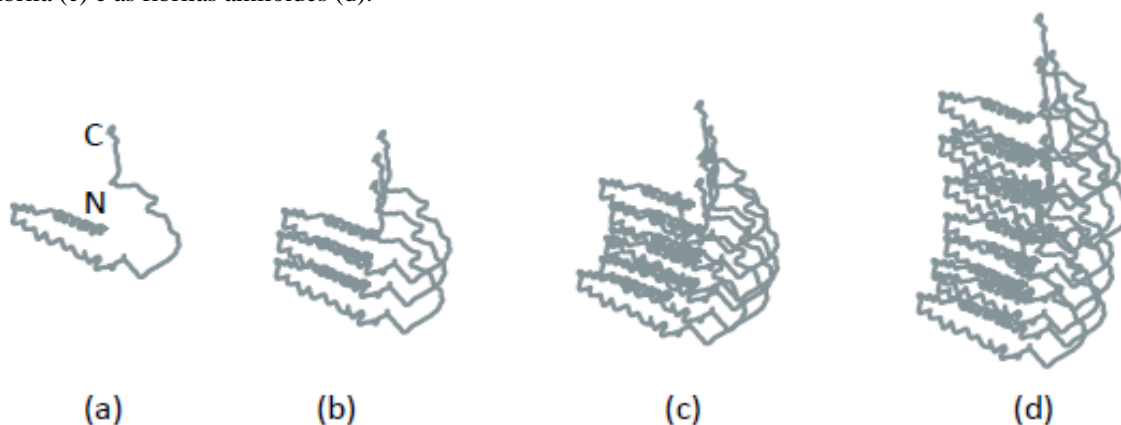
A  $\alpha$ -sinucleína, codificada pelo gene SNCA localizado em 4q22.1, é uma proteína solúvel de 140 aminoácidos que aparece de forma abundantemente nos terminais sinápticos dos neurônios (Xu *et al.*, 2015). Sua estrutura é caracterizada por apresentar sete repetições de 11 aminoácidos na sequência N-terminal, sendo altamente conservadas entre as isoformas de  $\beta$  e  $\gamma$ -sinucleína. Essa região da proteína possui uma natureza anfifílica, estando envolvida com a ligação a bicamada da membrana de vesículas sinápticas (Whittaker *et al.*, 2017). A sequência de aminoácidos que vai de 1-60 do N terminal apresenta várias lisinas e essas repetições parecem ser importantes para a interação aos lipídios da vesícula. A sequência central que envolve os resíduos de aminoácidos 61-95 é a porção mais hidrofóbica da proteína, sendo conhecida como componente não amiloide beta (NAC), capaz de mudar o seu estado de hélice para folha beta pregueada, expondo os grupos hidrofóbicos e favorecendo a agregação proteica. A região C terminal é muito menos conservada e apresenta uma natureza ácida na composição (Sulzer, Edwards, 2019). Os resíduos 96-140 do C terminal são constituídos principalmente por aminoácidos ácidos, com carga negativa, necessário para a ligação do cálcio (Guerrero-Ferreira *et al.*, 2020). Um resíduo de serina 129 dessa região pode sofrer fosforilação (Gallegos, *et al.* 2015). Estudos confirmaram que a S-129 participa da regulação na  $\alpha$ -sinucleína envolvendo a associação com estruturas de membrana (efeito inibitório), está envolvida nas interações proteína-proteína, parece relacionar-se com a plasticidade sináptica, com a translocação nuclear, com a interação à íons metálicos e participa do turnover para a degradação da proteína (Fricova *et al.*, 2020).

Figura 1: Representação da sequência de 140 aminoácidos da  $\alpha$ -sinucleína dividida em 3 regiões: A região N-terminal (1 – 60) apresenta vários resíduos do aminoácido básico de lisina (carga positiva). A região central (aminoácidos 61 – 95) é composta por resíduos apolares e é conhecida como componente não amilóide (CNA). A região C-terminal não conservada (aminoácidos 96 – 140) apresenta 14 aminoácidos ácidos (com carga negativa) que constituem um sítio de ligação do cálcio.



As modificações pós-traducionais, como fosforilação, ubiquitinação, nitratação, O-N-acil-glicosilação e truncamento da proteína desempenham papéis importantes na agregação, facilitando a formação das inclusões de  $\alpha$ -sinucleína (Zhang *et al.*, 2019). Sob condições fisiológicas normais, os monômeros de  $\alpha$ -sinucleína funcionam em equilíbrio dinâmico entre a forma solúvel celular ou ligado à membrana. Sob condições de estresse ou patológicas, os monômeros  $\alpha$ -Syn podem interagir entre si formando oligômeros que favorecem a formação de protofibrilas, causando a formação de fibrilas de folha  $\beta$ -amilóide, que se agregam em estruturas conhecidas como corpos de Lewy (Bridi, Hirth, 2018). Segundo estudos de Ingelsson (2016), a agregação de  $\alpha$ -sinucleína possivelmente começa com uma mudança conformacional na forma monomérica da proteína, seguida pela formação gradual de espécies de proteínas oligoméricas. O autor sugere que esses agregados solúveis sejam a forma mais tóxicas de  $\alpha$ -sinucleína. Tais espécies, assim como as fibrilas já formadas potencializam o processo para a formação de agregados adicionais, caracterizando uma cascata de reações.

Figura 2: Representação esquemática da  $\alpha$ -sinucleína mostrando a unidade monomérica com suas regiões N e C terminais (a). A agregação de algumas unidades forma um oligômero (b), que podem continuar a agregarem-se formando as protofibrila (c) e as fibrilas amiloides (d).



As modificações pós-traducionais que ocorre na citossol, como fosforilação, ubiquitinação, nitratação, O-N-acil-glicosilação e truncamento da proteína desempenham papéis importantes, facilitando a formação de inclusões de  $\alpha$ -sinucleína (Zhang *et al.*, 2018). O mecanismo pelo qual a agregação de  $\alpha$ -sinucleína levam à toxicidade e causam a apoptose envolve uma série de eventos que começa com a formação dos oligômeros e as fibrilas maduras. (1) A formação dos corpos de Lewy e os depósitos neuronais esgotam esses componentes vitais na célula, (2) ocorre o comprometimento das mitocôndrias, já que a  $\alpha$ -sinucleína alterada transloca para a mitocôndria, favorecendo a geração de



espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, causando estresse oxidativo, levando a um comprometimento na produção de ATP. Os danos gerados nas mitocôndrias promovem a liberação do citocromo C, ativando caspases para iniciar o processo apoptótico. (3) Ocorre alterações no retículo endoplasmático com inibição do tráfego proteico devido a depleção de ATP e um aumento na liberação de cálcio. (4) Ocorre a formação de poros na membrana supostamente pela penetração das formas tóxicas. Isso altera a permeabilidade, promovendo o influxo de cálcio e de outros íons para o citosol. (5) A adesão dos agregados de  $\alpha$ -sinucleína na membrana dos lisossomos altera a autofagia mediada por chaperones, comprometendo o sistema proteossômico. (6) A liberação de agregados de  $\alpha$ -sinucleína no espaço extracelular por neurônios danificados interfere na atividade de neurônios adjacentes, ativando a agregação intracelular e deficiências sinápticas. (7) Esses oligômeros de  $\alpha$ -sinucleína ativam a hiperfosforilação da proteína Tau, componente dos microtúbulos, prejudicando o transporte celular e aumentando a agregação tóxica no citosol. (8) A presença dos agregados de  $\alpha$ -sinucleína nos terminais reduz a liberação das vesículas sinápticas. (9) Ocorre um prejuízo no metabolismo da dopamina, induzindo a formação de espécies reativas de oxigênio (Manzanza *et al.*, 2021).

#### 4 ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS DA $\alpha$ -SINUCLEÍNA NA DOENÇA DE PARKINSON.

Ainda não está completamente estabelecida a função da  $\alpha$ -sinucleína no organismo. Sob o ponto de vista fisiológico, a  $\alpha$ -sinucleína parece estar envolvida com a compartimentalização, estocagem e reciclagem de neurotransmissores neuronais (Zhang *et al.*, 2019). Ainda não se sabe se a ligação da  $\alpha$ -sinucleína às membranas possa inibir ou promover a agregação proteica (Killinger *et al.*, 2019). Entretanto, ensaios laboratoriais realizados por Fanning e colaboradores (2018) mostrou mudanças importantes na composição lipídica adjacente dos agregados proteicos, onde prevalecem lipídios neutros. Não é possível concluir se a toxicidade é causada por essas alterações e nem se eles atrapalham o tráfego das vesículas.

A disfunção mitocondrial na doença de Parkinson pode ser provocada pela mutação ou triplicação da  $\alpha$ -sinucleína, produtos químicos como a 1-metil, 4-fenil, 1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), rotenona (inseticida), maneb (fungicida agrícola), mutações nos componentes do complexo I. Os defeitos do complexo I desempenham um papel crítico na perda de neurônios dopaminérgicos, tornando os neurônios mais sensíveis às neurotoxinas. Após a inibição do complexo I, ocorre o vazamento de elétrons na cadeia de transporte de elétrons e um aumento nas espécies reativas de oxigênio, levando à ativação de vias pró-apoptóticas intrínsecas (Bose, Beal, 2016, Ge *et al.*, 2020). A biogênese mitocondrial é ativada por inúmeros sinais de estresse, como disponibilidade de nutrientes, fatores de crescimento e hormônios, toxinas, flutuações da temperatura e oxigênio. O processo não envolve só a produção das membranas internas e externas, síntese de proteínas mitocondriais e

codificadas pelo genoma nuclear e a duplicação do mtDNA. Considera-se que a biogênese mitocondrial é fortemente regulada pelo receptor gama, ativado pelo proliferador de peroxissoma (PPAR $\gamma$ ) (Jiang *et al.*, 2019).

O Retículo Endoplasmático (RE) apresenta diversas funções fisiológicas, entre elas, destacam-se a biossíntese de lipídios e o seu armazenamento, a síntese de proteínas e o seu dobramento e exportação, a regulação do cálcio e o metabolismo da glicose. Trata-se de uma organela dinâmica que coordena as respostas metabólicas para manter o funcionamento celular (Costa *et al.*, 2020). Na doença de Parkinson, a presença de  $\alpha$ -sinucleína tóxica com seus agregados causa estresse no RE, alterando o tráfego intracelular de proteínas, o transporte de vesículas sinápticas e a homeostase do cálcio. Devido à alta concentração de proteínas no RE, o controle de no dobramento proteico é fundamental para manter o metabolismo celular e as funções normais. Perturbações nesse equilíbrio pode levar ao acúmulo de proteínas mal enoveladas no RE que podem levar ao colapso de toda a via secretora e da homeostase celular (Colla, 2019).

A afinidade de ligação dos oligômeros de  $\alpha$ -sinucleína é influenciada pela composição dos lipídios com cabeça carregada por cargas negativas. As vesículas contendo altas concentrações de fosfolipídios são susceptíveis ao rompimento induzido pela ligação do oligômero (Musteikyté *et al.*, 2021). Evidências mostram uma ligação transitória da  $\alpha$ -sinucleína em condições fisiológicas à membrana, enquanto a forma oligomérica liga-se de forma excessiva leva a ruptura da integridade da membrana. A interação com as vesículas pode levar a um agrupamento anormal e o acúmulo de vesículas sinápticas, alterando a liberação do neurotransmissor na sinapse. Níveis aumentados de ácidos graxos mono e poliinsaturados na composição desses lipídios contribuem para a formação patológica de oligômeros de  $\alpha$ -sinucleína (Gilmozzi *et al.*, 2020)

A autofagia é um mecanismo catabólico essencial para a eliminação de proteínas mal enoveladas e organelas danificadas. A autofagia degrada muitas proteínas tóxicas, evitando a formação de agregados, como o caso da  $\alpha$ -sinucleína, diminuindo os níveis dessa toxicidade. Defeito nessas vias levam ao acúmulo de agregados proteicos que podem estar associados a doenças neurodegenerativas como a DP (Djajadikerta *et al.*, 2020). O sistema ubiquitina-proteassoma (UPS) e a via autofágica-lisossomal (ALP) são capazes de eliminar proteínas overexpressas ou mal dobradas, mantendo a homeostase. A UPS é a principal forma de degradar os agregados de  $\alpha$ -sinucleína, podendo ser auxiliadas pela ALP quando sobrecarregadas. Oligômeros solúveis de  $\alpha$ -sinucleína podem impedir a atividade de proteossoma, formando um ciclo vicioso que intensifica ainda mais o acúmulo de proteínas mal enoveladas (Du, 2020).

Os príons consistem em proteínas mal dobradas (PrP) capazes de induzir monômeros normais a se transformarem em agregados de PrP. Dessa maneira, a forma patológica da proteína pode se espalhar por todo o cérebro. A encefalopatia espongiforme bovina e a doença de Creutzfeldt-Jakob são

doenças neurodegenerativas infecciosas causadas por príons. A  $\alpha$ -sinucleína mal dobrada apresenta efeito semelhante aos príons, ou seja, é capaz de interferir no dobramento e agregação de outras proteínas, chamado efeito “semente” (Du, 2020). Já foram propostos diversos mecanismos para a absorção de fibrilas de  $\alpha$ -sinucleína pelas células, incluindo endocitose mediada por receptor, endocitose de fase líquida, sistemas mediados por vesículas ou nanotubos de tunelamento mediando a entrada. Após a endocitose, as fibrilas deslocam-se normalmente pela via endocítica até os lisossomos. A entrada por outras vias, essas proteínas mal enoveladas provavelmente chegam até o citosol, atuando em  $\alpha$ -sinucleínas monoméricas, transformando-as em inclusões patológicas (Karpowicz *et al.*, 2019).

A proteína Tau é um componente dos microtúbulos que está concentrada no domínio lábil do microtúbulo axonal, demonstrando o seu papel na regulação da estabilidade. A sua agregação e formação de emaranhados neurofibrilares, a partir da forma hiperfosforilada está envolvida em muitas desordens neurológicas. Essas formas agregadas entre tau e  $\alpha$ -sinucleína podem contribuir para a morte celular e alterar também o transporte axonal (Zhang *et al.*, 2018).

As formas tóxicas da  $\alpha$ -sinucleína acumulam-se nos terminais pré-sinápticos, afetando a liberação do neurotransmissor. Os altos níveis de proteína mal dobrada alteram o tamanho das vesículas e prejudicam o tráfego. A superexpressão da  $\alpha$ -sinucleína pode interferir na formação do complexo SNARE (Soluble NSF-Attachment Protein Receptors), importante para a liberação do neurotransmissor, reduz a recuperação endocítica (Bridi, Hirth, 2018). A  $\alpha$ -sinucleína oligomérica interfere na integridade da membrana plasmática pré e pós-sináptica, deslocando canais de cálcio regulados por voltagem e receptores de N-Metil-D-Aspartato (NMDA). Essas interações da proteína tóxica levam a um influxo de cálcio, estimulando ainda mais a agregação proteica. Esses efeitos favorecem o estresse oxidativo mitocondrial, potencializando a morte celular (Kulkarni *et al.*, 2022)

Alterações no potencial de oxido-redução celular, disfunções mitocondriais e a neuroinflamação estão envolvidos nos processos de degeneração, principalmente de neurônios dopaminérgicos. Nesse contexto, a presença da dopamina pode representar um determinante crucial para a morte neuronal. (Chakrabarti, Bisaglia, 2023). Tanto as espécies reativas de oxigênio quanto as quinonas reativas podem induzir efeitos citotóxicos, promovendo a degradação neuronal. A substância negra recebe esse nome devido a presença de um pigmento escuro e insolúvel, a neuromelanina, que se acumula com o envelhecimento dentro das organelas autolisossomais. A neuromelanina é o principal local de armazenamento de ferro no sistema nervoso de indivíduos saudáveis, existindo em uma configuração semelhante a ferritina, onde o ferro é armazenado na forma férrica ( $Fe^{+3}$ ) (Esrif, 2023).

## 5 CONTRIBUIÇÃO GENÉTICA

A maioria dos casos de DP são caracterizados por apresentarem natureza esporádica, correspondendo a cerca de 90-95% do total. As formas monogênicas bem estabelecidas podem apresentar caráter recessivo ou dominante, mas estão envolvidos somente com 30% dos casos familiares e com 3-5% dos casos esporádicos. As causas monogênicas de origem precoce são consequências de mutações que acontecem nos genes da  $\alpha$ -sinucleína (SNCA), da Leucine-rich Repeat Kinase 2 (LRRK2), da proteína envolvida no transporte do Golgi para a membrana plasmática e reciclagem endocítica (VPS35), na proteína parkin (envolvida com o processo de autofagia), na proteína que regula a produção de parkin (PRKN) e na proteína putative quinase 1 (PINK1) que regula a atividade de parkin por meio de fosforilação. Alterações em genes que codificam para a proteína Tau (MAPT), componente de microtúbulos, e para a enzima glicocerebrosidase (GBA) foram relacionados com a patologia (Klein, Westenberger, 2012; Arkinson, Walden, 2018; Xu *et al.*, 2020).

As mutações que promovem o ganho de função na quinase sinalizadora LRRK2 relaciona-se a um notável número de casos de DP familiar e idiopática. Essa proteína consiste em um potencial alvo para terapias que diminuam os efeitos da DP (Azeggagh, Berwick, 2021).

Acredita-se que variantes dos genes produtores das proteínas lisossômicas estejam associados a mais da metade dos casos, sendo o fator de risco genético mais comum as alterações no gene GBA, que codifica a enzima lisossomal glicocerebrosidase (GCCase), que metaboliza esfingolipídios (Gegg, 2022).

O envolvimento de eventos monogênicos na DP de início precoce mostrou a importância do controle de qualidade mitocondrial como um fator chave para o desenvolvimento dessa doença. Mutações que levam a perda de função nos genes que codificam as proteínas PINK 1 ou Parkin resultam na remoção insuficiente de mitocôndrias não funcionais (Miller, Muqit, 2019).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O distúrbio neurológico é a principal fonte de incapacitação da população humana, sendo a Doença de Parkinson a que mais cresce em número de casos, prevendo atingir um total de 12 milhões de pessoas por volta de 2040 (Dorsey *et al.*, 2018). São patologias que envolvem múltiplos fatores que levam a diferentes manifestações clínicas, com contribuição genética e a participação de agentes ambientais. Na DP, além dos clássicos sintomas motores, outras manifestações como o movimento rápido dos olhos, distúrbios do sono, perda do olfato, constipação e depressão surgem na fase prodrômica, evoluindo para um conjunto de comprometimento cognitivo (Jankovic, Tan, 2020). O diagnóstico comumente é baseado em observações médicas por testes de vários sintomas motores, podendo ser subjetivo, já que se baseiam em avaliações de movimentos difíceis de serem classificados, tornando o diagnóstico em estágio inicial um desafio (Mei *et al.*, 2021).



Acredita-se que o dobramento incorreto e a agregação posterior de uma sinucleína tem papel central na morte dos neurônios. O desequilíbrio entre a expressão e a degradação dessa proteína levaria a um acúmulo progressivo da sinucleína, formando oligômeros que favorecem o processo de fibrilação. Essas protofibrilas de  $\alpha$ -sinucleína seriam tóxicos para os neurônios (Michel *et al.*, 2016). Os mecanismos patogênicos envolvem o enovelamento incorreto e a agregação de  $\alpha$ -sinucleína, falha no metabolismo de proteínas por deficiência no sistema proteossoma/ubiquitina ou fagolisossomal, disfunção mitocondrial, inflamação e estresse oxidativo (Jankovic, Tan, 2020).

## REFERÊNCIAS

- ARKINSON, C., WALDEN, H. Parkin function in Parkinson's disease. *Science* 360,267-268 . 2018. <https://doi.org/10.1126/science.aar6606>
- AZEGGAGH, S., BERWICK, D.C. The development of inhibitors of leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) as a therapeutic strategy for Parkinson's disease: the current state of play. *British Journal of Pharmacology*,179:1478–1495. 2022. <https://doi.org/10.1111/bph.15575>.
- BOSE, A. BEAL, M.F. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*. 139 (Suppl. 1). 216–231. 2016. <https://doi.org/10.1111/jnc.13731>
- BRIDI, J.C., HIRTH, F. Mechanisms of  $\alpha$ -Synuclein Induced Synaptopathy in Parkinson's Disease. *Front Neurosci.*, vol. 12. 2018. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00080>
- CABREIRA, V. MASSANO, J. Doença de Parkinson: revisão c´linica e atualizada. *Acta Med. Port.*, 32(10): 661-70. 2019. <https://doi.org/10.20344/amp.11978>
- CHAKRABARTI, S., BISAGLIA, M. Oxidative Stress and Neuroinflammation in Parkinson's Disease: The Role of Dopamine Oxidation Products. *Antioxidants*. 2023. 12(4):955. <https://doi.org/10.3390/antiox12040955>
- COLLA, E. Linking the Endoplasmic Reticulum Dysfunctions to Parkinson's Disease and Alpha-Synucleinopathy. *Front. Neurodegeneration*. Vol. 13. 2019. [Http://doi.org/10.3389/fnins.2019.00560](http://doi.org/10.3389/fnins.2019.00560)
- COSTA, C.A.D., MANAA, W.E., DUPLAN, E., CHECLER, F. The Endoplasmic Reticulum Stress/Unfolded Protein Response and Their Contributions to Parkinson's Disease Physiopathology. *Cells*. 17;9(11):2495. 2020. <https://doi.org/10.3390/cells9112495>
- DI LORENZO, Ana Tereza; *Caracterização da substância negra humana durante o envelhecimento*, 2011, 163p., Tese de Doutorado em Ciências apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5160/tde-01122011-175727/publico/AnaTerezaDiLorenzoAlho.pdf> acesso em 16/01/2024.
- DJAJADIKERTA, A. KESHRI, S., PAVEL, M. PRESTIL R. RYAN, L, RUBINSZTEIN, D.C. Autophagy Induction as a Therapeutic Strategy for Neurodegenerative Diseases, *Journal of Molecular Biology*, Volume 432, Issue 8, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.12.035>.
- DORSEY, ER, SHERER, T, OKUN, MS, BLOEM, BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis*. 2018;8(s1): S3-S8. <https://doi.org/10.3233/JPD-181474>.
- DU X.Y., XIE X.X., LIU, R.T. The Role of  $\alpha$ -Synuclein Oligomers in Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(22):8645. <https://doi.org/10.3390/ijms21228645>



DRAKE, R.L.; VOGL, A W.; MITCHELL, A.W M. Gray - Anatomia Clínica para Estudantes. Ed. Guanabara Koogan, 2021. *E-book*.

ESRF- THE EUROPEAN SYNCHROTRON. The metallobiology of neuroelanin pigment in the human brain studied by synchrotron X-ray microspectroscopy. Disponível em: <https://www.esrf.fr/UsersAndScience/Publications/Highlights/2009/imaging/ima03>. Acesso em 26/07/2023.

FANNING, S. *et al.* Lipidomic Analysis of  $\alpha$ -Synuclein Neurotoxicity Identifies Stearoyl CoA Desaturase as a Target for Parkinson Treatment. *Molecular Cell* 73, 1001–1014, March 7, 2018. <http://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.11.028>

FREEZE, B., KRAVITZ, A.V, HAMMACK, N., BERKE, J.D., KREITZER, A.C. Control of Basal Ganglia Output by Direct and Indirect Pathway Projection Neurons. *The Journal of Neuroscience*, November 20, 2013 33(47):18531–18539. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3834057/pdf/zns18531.pdf>. Acesso em 16/01/2024.

FRICOVA, D., HARSANYIOVA, J, TRANCIKOVA, A.K. Alpha-Synuclein in the gastrointestinal tract as a potential biomarker for early detection of Parkinson's Disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 21(22), 8666. 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms21228666>

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. *Front. Neurosci., Neurod*, Volume 9 - 2015 . <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00059>

GEGG, M. MENOZZI, E., SCHAPIRA, A.H.V. Matthew E. Gegg, Elisa Menozzi, Anthony H.V. Schapira, Glucocerebrosidase-associated Parkinson disease: Pathogenic mechanisms and potential drug treatments, *Neurobiology of Disease*, Volume 166, 2022, 105663. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105663>.

GE, P., DAWSON, V.L., DAWSON, T.M. PINK1 and Parkin mitochondrial quality control: a source of regional vulnerability in Parkinson's disease. *Mol Neurodegeneration* 15, 20. 2020. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00367-7>

GILMOZZI, *et al.* Interaction of Alpha-synuclein With Lipids: Mitochondrial Cardiolipin as a Critical Player in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Front. Neurosci.* Vol. 14. 2020. <http://doi.org/10.3389.2020.578993>

GONÇALVES, Carina; MENDES, Rodrigo; SCORZA, Carla; *Doença de Parkinson: uma perspectiva neurofisiológica*, Revista de Neurociências, São Paulo, 2021, pg 5. Disponível em: <<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwj0krKHOrWAAxXzq5UCHS0kB2AQFnoECA4QAQ&url=https%3A%2F%2Fperiodicos.unifesp.br%2Findex.php%2Fneurociencias%2Farticle%2Fdownload%2F12669%2F8793%2F51294&usg=AOvVaw3kidzFA66yx0BUaHGinhko&opi=89978449>>. Acesso em: 26 de fevereiro de 2024.

GUERRERO-FERREIRA, R., KOVACIK, L. NI, D. STAHLBERG, H. New insights on the structure of alpha-synuclein fibrils using cryo-eletron microscopy. *Current Opinion in Neurobiology*. Vol. 61, pag 89-95. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2020.01.014>



HALL, J. E.; GUYTON, A. C. Guyton & Hall Fundamentos de Fisiologia. [Rio de Janeiro]: Grupo GEN, 2017. E-book. ISBN 9788595151550.

HAYES, M.T. Parkinson's Disease and Parkinsonism. *Am. J. Med.*: 132(7):802-7. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.03.001>.

HORNYKIEWICZ, O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *J. Neural. Transm. Suppl.*(70):9-15. 2006.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-211-45295-0\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-211-45295-0_3).

INGELSSON, M. Alpha-Synuclein Oligomers—Neurotoxic Molecules in Parkinson's Disease and Other Lewy Body Disorders. *Front. Neurosci.*, vol. 10. 2016.  
<https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00408>

JANKOVIC, J., TAN, E.K. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*:1–14. 2020.  
<http://doi.org/10.1136/jnnp-2019-322338>.

JIANG, X. *et al.* Current Progress of Mitochondrial Quality Control Pathways Underlying the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019.  
<https://doi.org/10.1155/2019/4578462>

KARPOWICZ, R.J. JR, TROJANOWSKI, J.Q., LEE, V.M. Transmission of  $\alpha$ -synuclein seeds in neurodegenerative disease: recent developments. *Lab Invest.*;99(7):971-981. 2019.  
<https://doi.org/10.1038/s41374-019-0195-z>.

KLEIN, C., WESTENBERGER, A. Genetics of Parkinson's Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2: a008888  
Extraído de <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/> Acesso em 26/07/2023.

KILLINGER, B.A., MELKI, R., BRUNDIN, P., KORDOWER, J.H. Endogenous alpha-synuclein monomers, oligomers and resulting pathology: let's talk about the lipids in the room. *npj Parkinsons Dis.* 5, 23. 2019.  
<https://doi.org/10.1038/s41531-019-0095-3>

KOULI, A., TORSNEY, K.M., KUAN, W.L. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: Stoker TB, Greenland JC, editors. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2018 Dec 21. Chapter 1.  
Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536722/>> Acesso em 16 de jan. 2024.  
<https://doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018>.

KULKARNI, A.S., BURNS, M., BRUNDIN, P. WESSON, D.W. Linking  $\alpha$ -synuclein-induced synaptopathy and neural network dysfunction in early Parkinson's disease, *Brain Communications*, Volume 4, Issue 4, fcac165. 2022.  
<https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac165>

KUMAR, A., CARDANOBILO, S., ROTTER, S., AERTSEN, A. A. The role of inhibition in generating and controlling Parkinson's disease oscillations in the Basal Ganglia. *Front Syst Neurosci.* 2011  
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2011.00086>.



MANZANZA, N.O., SEDLACKOVA, L., KALARIA, R.N. Alpha-Synuclein Post-translational Modifications: Implications for Pathogenesis of Lewy Body Disorders. *Front Aging Neurosci.* 25;13:690293. 2021.

<https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.690293>

MEI, J., DESROSIERS, C., FRASNELLI, J. Machine learning for the diagnosis of Parkinson's disease: a review of literature. *Frontiers in aging neuroscience*, v. 13, p. 633752, 2021. doi: 10.3389/fnagi.2021.633752

MENESES, M.S. *Neuroanatomia Aplicada*. Ed. Guanabara Koogan, edição 3, 2011. *E-book*.

MICHEL, P.P.; HIRSCH, E.C.; HUNOT, S. Understanding dopaminergic cell death pathways in Parkinson disease. *Neuron*, v. 90, n. 4, p. 675-691, 2016.

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.03.038>

MILLER, S., MUQIT, M.M.K. Therapeutic approaches to enhance PINK1/Parkin mediated mitophagy for the treatment of Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, Volume 705, pag. 7 – 13. 2019.

<http://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.04.029>.

MUSTEIKYTÉ, G., JAVARAM, A.K., XU, C.K., VENDRUSCOLO, M., KRAINER, G., KNOWLES, T.P.J. Interactions of  $\alpha$ -synuclein oligomers with lipid membranes, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, Volume 1863, Issue 4, 2021.

<https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2020.183536>

SIMON, D.K., TANNER, C.M., BRUNDIN, P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clinics in geriatric medicine*, v. 36, n. 1, p. 1-12, 2020.

<https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.08.002>

SPLITTGERBER, R. *Snell Neuroanatomia Clínica*. Ed. Guanabara Koogan, ed. 8. 2021. *E-book*.

SPILLANTINI, M.G., SCHIMIDT, M.L., LEE, V.M., TROJANOWSKI, J.Q. JAKES, R., GOEDERT, M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*, 28:388(6645): 839-40. 1997.

<https://doi.org/10.1038/42166>.

SULZER, D., EDWARDS, R.H. The physiological role of  $\alpha$ -synuclein and its relationship to Parkinson's Disease. *Journal of Neurochemistry*. Vol. 450, pg 475-486. 2019.

<https://doi.org/10.1111/jnc.14810>

XU, Y, DENG, Y, OING, H. The phosphorylation of  $\alpha$ -synuclein: development and implication for the mechanism and therapy of the Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry* Volume 135, Issue 1. 2015.

<https://doi.org/10.1111/jnc.13234>

XU, H., WATZLAWIK, J.O., FIESEL, F.C., SPRINGER, W. Autophagy in Parkinson's Disease, *Journal of Molecular Biology*, Volume 432, Issue 8, 2020,

<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.01.037>.

WICHMANN, T., DeLONG, M.R. Anatomy and physiology of the basal ganglia: relevance to Parkinson's disease and related disorders, *Handbook of Clinical Neurology*, Elsevier, Volume 83, Pages 1-18, 2007.

[https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(07\)83001-6](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(07)83001-6).



WHITTAKER, H.T., QUI, Y, BETTENCOURT, C., HOULDEN, H. Multiple system atrophy: genetic risks and alpha-synuclein mutations. *F1000 Research* 2017, 6 (F1000 Faculty Rev): 2072.  
<https://doi.org/10.12688/f1000research.12193.1>

ZHANG, J., LI, X., LI, J.D. The Roles of Post-translational Modifications on  $\alpha$ -Synuclein in the Pathogenesis of Parkinson's Diseases. *Front Neurosci*, 18;13:381. 2019.  
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00381>

ZHANG, X., GAO, F., WANG, D., LI, C., FU, Y., HE, W., ZHANG, J. Tau Pathology in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2; 9: 809. 2018.  
<https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00809>