

POSSÍVEL INFLUENCIA DE COMPONENTES CEREBRAIS NO DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Clisleidy Glaucielly Sales e Silva¹

(1) Estudante; Centro Universitário de Itajubá – FEPI. salesfarma@hotmail.com

RESUMO

A doença de Alzheimer é caracterizada pelo comprometimento das funções cognitivas como resultado da formação de fibras amiloides. Tais fibras são formadas pela clivagem anormal da proteína APP pela enzima BACE, resultando na formação de peptídeos β -amiloides que, posteriormente se agrupam formando fibras. A doença acomete, preferencialmente, pessoas a partir dos 65 anos e o risco de seu desenvolvimento dobra a cada 5 anos a partir desta idade. De acordo com dados da literatura, uma serino protease tripsina-like denominada calicreína 6 humana cliva a sequência AFRFS presente tanto em receptores glutamatérgicos quanto em acetilcolinesterase. Dentre os resultados obtidos pode-se verificar que a expressão de calicreína 6 humana encontra-se diminuída em três vezes no cérebro e aumentada em quase trinta vezes no soro de pessoas acometidas pela doença de Alzheimer quando comparadas ao controle. A expressão da calicreína 6 é estimulada por hormônios esteroides, especialmente estrógeno. Estes apresentam função neuroprotetora ao inibir a produção de peptídeos β -amiloides. Uma vez produzido, os peptídeos β -amiloides diminuem a recaptação do glutamato, levando a um aumento dos níveis desse aminoácido, o que pode ocasionar excitotoxicidade. A ativação de receptores glutamatérgicos induz à produção de uma isoforma da APP que contem um domínio inibidor de serino-proteases denominado KPI. O objetivo deste trabalho é demonstrar que a calicreína 6 humana influencia de forma significativa sobre o desenvolvimento da doença de Alzheimer. Para tal, a metodologia utilizada foi levantamento bibliográfico, a partir do qual se realizou uma análise crítica dos resultados obtidos.

Palavras-chave: Calicreína 6 Humana. Doença de Alzheimer. Receptores de Glutamato.

Introdução

Calicreína 6 humana, de acordo com Vivas (2007), é uma serino protease tripsina-like cuja expressão está reduzida em três vezes no cérebro e aumentada em trinta vezes no soro de pacientes com doença de Alzheimer. Como os níveis de calicreína 6 humana são controlados por hormônios esteroides e estes diminuem com a idade, ocorre uma redução dos níveis de

calicreína 6 humana no cérebro das pessoas mais idosas possibilitando o desenvolvimento da doença de Alzheimer.

Este trabalho visa dar suporte a criação de uma nova hipótese para o desenvolvimento da doença de Alzheimer, a saber: a calicreína 6 humana cliva os receptores de glutamato impedindo a geração de peptídeos β -amiloides.

Material e Métodos

Foram realizados levantamentos bibliográficos de artigos e livros disponíveis na biblioteca José Hermeto de Pádua Costa e no banco de dados PubMed. Para tal foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: deveriam respeitar o período de publicação estipulado (1994 a 2014) e conter, pelo menos, duas das seguintes palavras-chave: calicreína, β -amiloide, glutamato, doença de Alzheimer. Em seguida, os resultados obtidos pelos autores foram analisados a fim de comparar o que condiz e o que diverge entre eles, possibilitando o levantamento da hipótese inicial.

Resultados e Discussão

A partir do que foi exposto nos itens anteriores podemos extrair os seguintes dados da literatura:

Os níveis de calicreína 6 humana estão reduzidos no cérebro de pacientes com doença de Alzheimer em quase três vezes e aumentados em quase trinta vezes no soro e no líquido desses pacientes se comparado ao grupo controle.

Os hormônios esteroides são neuroprotetores, inibindo a geração de peptídeos β -amiloides e induzem a expressão da calicreína 6 humana. Nada mais natural, portanto, que associar a queda na produção destes hormônios com a possibilidade de desenvolver a doença por meio da redução dos níveis de calicreína 6 humana no sistema nervoso.

Receptores glutamatérgicos do tipo AMPA ou NMDA podem induzir a geração de peptídeos β -amiloides e das isoformas APP-KPI 751 e 770;

Peptídeos β -amiloides podem inibir a recaptação de glutamato, criando, aparentemente, um círculo vicioso. A visão deste trabalho é que a calicreína 6

humana cliva os receptores de glutamato e ao fazer isto impede a geração de peptídeos β -amiloides.

As serino proteases granzima B e plasmina podem clivar receptores de glutamato do tipo AMPA.

Para se confirmar a hipótese de que a calicreína 6 humana é um biomarcador da doença de Alzheimer, o primeiro passo é a realização dos testes de soro e de líquido cefalorraquidiano em uma amostra maior, de modo que a mesma possa ser segmentada em pelo menos quatro itens: gênero, idade, etnia e estágio da doença. Mas isto não basta.

Como uma das hipóteses deste trabalho é que os hormônios esteroides estimulam a expressão da calicreína 6 humana, faz-se necessário cruzar os dados dos níveis de calicreína 6 humana com o dos hormônios esteroides de modo a verificar uma possível correlação entre ambos. Além disso, é preciso se analisar outros possíveis de modo a verificar se há correlação entre eles e os níveis de calicreína 6 humana. E o mais importante, verificar se os níveis séricos de calicreína 6 humana aumentam com a idade (como é uma hipótese implícita deste trabalho) e se há um limiar a partir do qual os pacientes passam a desenvolver doença de Alzheimer.

Conclusões

Os dados presentes na literatura, conforme descrito neste trabalho, demonstram que a calicreína 6 humana pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento da doença de Alzheimer. Para tanto, faz-se necessário que uma série de experimentos, como os descritos na discussão, sejam realizados. Do ponto de vista da doença, a determinação da calicreína 6 humana como potencial marcador da doença talvez seja o item mais importante. Caso a calicreína 6 humana venha a se confirmar como um biomarcador, este problema se minimiza consideravelmente. Especialmente, se os níveis da calicreína 6 humana se mostrarem alterados ainda durante o doença prodrômica.

Tão importante quanto demonstrar o papel da calicreína 6 humana na doença de Alzheimer são os impactos que isto causaria na ciência médica em geral, visto que as proteases representam 2% do genoma (600 a 800 genes),

sendo que pouquíssimas tem a função ou o substrato conhecidos. Ou seja, ao se confirmar o papel da calicreína 6 humana, todas as técnicas utilizadas poderiam ser replicadas para outras proteases. Em suma, se bem sucedido os experimentos sugeridos anteriormente, abre-se a possibilidade das proteases serem pesquisadas como potenciais alvos terapêuticos.

Referências bibliográficas

- BORDJI, K; BECERRIL-ORTEGA, J; NICOLE, O; BUISSON, A. Activation of Extrasynaptic, But Not Synaptic, NMDA Receptors Modifies Amyloid Precursor Protein Expression Pattern and Increases Amyloid- β Production. **The Journal of Neuroscience**. 2010. v.30 n.47. p.15927-15942
- GUTTMANN, R.P; BAKER, D.L; SEIFERT, K.M; COHEN, A.S; COULTER, D.A; LYNCH, D.R. Specific proteolysis of the NR2 subunit at multiple sites by calpain. **Journal of Neurochemistry**. 2001. v.78. p.1083-1093.
- HOEY, S.E; WILLIAMS, R.J; PERKINTON, M.S. Neurobiology of Disease Synaptic NMDA Receptor Activation Stimulates - Secretase Amyloid Precursor Protein Processing and Inhibits Amyloid - Production. **The Journal of Neuroscience**. 2009. v.29. n.14. p.4442–4460.
- IKEGAYA, Y. MATSUURA S, UENO S, BABA A, YAMADA MK, NISHIYAMA N, MATSUKI N. Beta-amyloid enhances glial glutamate uptake activity and attenuates synaptic efficacy. **Journal of Biological Chemistry**. 2002.
- LESNE, S; ALI, C; GABRIEL, C; CROCI, N; MACKENZIE, E.T; GLABE, C.G; PLOTKINE, M; MARCHAND-VERRECCHIA, C; VIVEN, D; BUISSON, D. Neurobiology of Disease. NMDA Receptor Activation Inhibits γ -Secretase and Promotes Neuronal Amyloid Production. **The Journal of Neuroscience**. 2005. v.25. n.41. p.9367–9377.
- STRYER, L.; TYMOCZKO, J.L.; BERG, J.M. **Bioquímica**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- VIVAS, C.M. **ENSAIOS ENZIMÁTICOS COM SERINO PROTEASES: a) CALICREÍNA TECIDUAL DO RATO b) β -TRIPSINA BOVINA**. 2007. Dissertação de Mestrado (Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Belo Horizonte.