



III SIMPÓSIO DE NEUROCIÊNCIA CLÍNICA E EXPERIMENTAL:

Doenças Oncológicas e Cerebrovasculares

IMPLICAÇÕES DA COVID-19 NA DOENÇA DE PARKINSON: PERSPECTIVA DO SISTEMA PURINÉRGICO COMO ALVO TERAPÊUTICO NA NEURODEGENERAÇÃO

Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS)

Júlia Leão Batista Simões¹
Geórgia de Carvalho Braga²
Samantha Webler Eichler³
Gilnei Bruno da Silva⁴
Margarete Dulce Bagatini⁵

Introdução

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurológica degenerativa com acometimento dos neurônios dopaminérgicos, embora sua fisiopatologia ainda seja uma incógnita. Seus sintomas são múltiplos e incluem alterações na coordenação não motora e motora, especialmente em idosos, e seu diagnóstico é clínico (BEITZ, 2014; CABREIRA e MASSANO, 2019). Dentre as poucas causas conhecidas para essa doença, sabe-se que o estresse oxidativo gerado pelo acúmulo de espécies reativas de oxigênio é capaz de desencadear essa condição (SUBRAMANIAM e CHESSELET, 2013).

A partir da pandemia de COVID-19, os portadores da DP apresentaram piora em suas condições neurológicas, indicando uma influência desta infecção sobre a neurodegeneração instalada (ROSEN et al., 2021). Consoante a isso, o SARS-CoV-2 é capaz de induzir processos inflamatórios e estimular o estresse oxidativo, respostas prejudiciais às condições cerebrais dos pacientes com Parkinson (STEFANOU et al., 2022). Dessa forma, deve-se buscar modular as vias comuns entre a DP e a COVID-19, objetivando evitar o dano neurológico daqueles portadores da doença.

Nesse sentido, o sistema purinérgico é visado na literatura pelo seu potencial terapêutico. A sinalização purinérgica, especialmente por meio da atividade do receptor P2X7, já foi vinculada a condições imunológicas e inflamatórias, como a resposta gerada pelo SARS-CoV-2, e a doenças neurodegenerativas, como a DP, representando uma conexão entre essas condições (BURNSTOCK, 2017; BEITZ, 2014; GLASER et al., 2020). Portanto, deve-se buscar compreender a relação entre a COVID-19 e a DP, bem como o efeito da modulação

III SIMPÓSIO DE NEUROCIÊNCIA CLÍNICA E EXPERIMENTAL:

Doenças Oncológicas e Cerebrovasculares

desse sistema, a fim de proteger o estado cerebral dos pacientes com Parkinson infectados pelo vírus.

Objetivos

Avaliar a relação do sistema purinérgico e sua modulação como possível terapia na fisiopatologia do Parkinson associada a infecção pelo SARS-CoV-2, indicando componentes desse sistema que podem interferir diretamente no prognóstico da doença.

Metodologia

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura por meio de buscas nas bases de dados *PubMed* e *ScienceDirect* utilizando, principalmente, os descritores “Parkinson” e “COVID-19” associados aos descritores “Purinergic signaling” e “ATP”, utilizando o operador booleano “AND”.

Resultados e discussões

Há diversas descobertas importantes relacionadas às implicações da COVID-19 na DP, uma vez que a fisiopatologia da DP está intimamente associada à neuroinflamação, pois esta integra a cascata de eventos que levam à degeneração dos neurônios dopaminérgicos (HIRSCH e HUNOT, 2009). Diferentes distúrbios podem gerar esses fatores inflamatórios, os quais desencadeiam a morte neuronal, sendo válido explicitar: as disfunções de organelas celulares (WANG et al., 2022) e a formação de agregados insolúveis por mal dobramento proteico da alfa-sinucleína (α -syn) no terminal da célula pré-sináptica, formando os chamados “agregados de Lewis” (LIU; CHEN; CHANG, 2022).

A COVID-19, por sua vez, é caracterizada pela liberação excessiva de marcadores pró-inflamatórios, chamados de tempestade de citocinas. Essa tempestade é capaz de desencadear condições neurodegenerativas ao afetar a barreira hematoencefálica (SWEENEY; SAGARE; ZLOKOVIC, 2018). Nesse contexto, em casos graves de infecção por SARS-CoV-



III SIMPÓSIO DE NEUROCIÊNCIA CLÍNICA E EXPERIMENTAL:

Doenças Oncológicas e Cerebrovasculares

2, o sistema imunológico pode ser comprometido, desencadeando uma hiperestimulação da resposta neuroimune, aumentando a inflamação neuronal, de modo a agravar a condição de um paciente acometido pela DP (ROSEN et al., 2021).

Nessa conjuntura, a partir dos resultados obtidos, pode-se delimitar um possível alvo terapêutico para redução do processo inflamatório, o qual pode contribuir, positivamente, tanto para a COVID-19 quanto para a DP: a modulação purinérgica com foco no receptor P2X7. Esse receptor desempenha papel relevante no controle da entrada e da saída de moléculas das células, além de expressar proteínas envolvidas na morte celular. Discute-se, assim, que a modulação desse receptor possa ajudar a mitigar e lentificar a progressão dos efeitos da DP e melhorar a sintomatologia da COVID-19 (OLIVEIRA-GIACOMELLI et al., 2021; OLIVEIRA-GIACOMELLI et al., 2019).

Conclusão

A pandemia de COVID-19 que assolou o mundo afetou diretamente diferentes grupos de risco, entre eles paciente com DP. Assim, quadros severos da COVID-19 apresentam em sua fisiopatologia um estado hiperinflamatório e com estresse oxidativo associado, o qual acomete a malha neural e pode agravar disfunções preexistentes, como na DP. Dessa forma, o presente trabalho analisou a modulação do sistema purinérgico visando seu potencial terapêutico para atenuação dos efeitos da infecção pelo SARS-CoV-2, bem como a neurodegeneração observada no Parkinson. Sendo assim, esse sistema é visado por apresentar um potencial anti-inflamatório e protetor contra os processos de degeneração neural, resultando em um modelo de terapia pautada na modulação negativa do receptor P2X7 como uma terapia alternativa ou adjuvante.

Referências

BEITZ, J. M. Parkinson's disease: a review. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*, vol. 6, no. 1, p. 65–74, 1 Jan. 2014. DOI 10.2741/S415. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24389262/>. Acessado em: 18 Jan. 2023.

@neuro.tce



@laneu.uffs



III SIMPÓSIO DE NEUROCIÊNCIA CLÍNICA E EXPERIMENTAL:

Doenças Oncológicas e Cerebrovasculares

BURNSTOCK, G. Purinergic Signalling: Therapeutic Developments. *Frontiers in Pharmacology*, vol. 8, 1 Sep. 2017. DOI 10.3389/FPHAR.2017.00661. Disponível em: [/pmc/articles/PMC5622197/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31625879/). Acessado em: 4 Jul. 2022.

CABREIRA, V.; MASSANO, J. [Parkinson's Disease: Clinical Review and Update]. *Acta medica portuguesa*, vol. 32, no. 10, p. 661–670, 2019. DOI 10.20344/AMP.11978. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31625879/>. Acessado em: 18 Jan. 2023.

GLASER, T.; ANDREJEW, R.; OLIVEIRA-GIACOMELLI, A.; RIBEIRO, D.E.; MARQUES, L.B.; YE, Q.; REN, W.; SEMYANOV, A.; ILLES, P.; TANG, Y.; ULRICH, H. Purinergic Receptors in Basal Ganglia Diseases: Shared Molecular Mechanisms between Huntington's and Parkinson's Disease. *Neuroscience bulletin*, vol. 36, no. 11, p. 1299–1314, 1 Nov. 2020. DOI 10.1007/S12264-020-00582-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33026587/>. Acessado em: 31 Oct. 2021.

HIRSCH, Etienne C.; HUNOT, Stéphane. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *The Lancet. Neurology*, [S. l.], v. 8, n. 4, p. 382–397, 2009. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70062-6.

LIU, Tsai-Wei; CHEN, Chiung-Mei; CHANG, Kuo-Hsuan. Biomarker of Neuroinflammation in Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, [S. l.], v. 23, n. 8, p. 4148, 2022. DOI: 10.3390/ijms23084148.

OLIVEIRA-GIACOMELLI, Ágatha; PETIZ, Lyvia Lintzmaier; ANDREJEW, Roberta; TURRINI, Natalia; SILVA, Jean Bezerra; SACK, Ulrich; ULRICH, Henning. Role of P2X7 Receptors in Immune Responses During Neurodegeneration. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, [S. l.], v. 15, p. 662935, 2021. DOI: 10.3389/fncel.2021.662935.

ROSEN, B.; KURTISHI, A.; VAZQUEZ-JIMENEZ, G. R.; MØLLER, S. G. The Intersection of Parkinson's Disease, Viral Infections, and COVID-19. *Molecular neurobiology*, vol. 58, no. 9, p. 4477–4486, 1 Sep. 2021. DOI 10.1007/S12035-021-02408-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34033061/>. Acessado em: 18 Jan. 2023.

@neuro.tce



@laneu.uffs



III SIMPÓSIO DE NEUROCIÊNCIA CLÍNICA E EXPERIMENTAL:

Doenças Oncológicas e Cerebrovasculares

STEFANOU, M. I.; PALAIODIMOU, L.; BAKOLA, E.; SMYRNIS, N.; PAPADOPOULOU, M.; PARASKEVAS, G. P.; RIZOS, E.; BOUTATI, E.; GRIGORIADIS, N.; KROGIAS, C.; GIANNOPOULOS, S.; TSIODRAS, S.; GAGA, M.; TSIVGOULIS, G. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. *Therapeutic advances in chronic disease*, vol. 13, 1 Feb. 2022. DOI 10.1177/20406223221076890. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35198136/>. Acessado em: 18 Jan. 2023.

SWEENEY, Melanie D.; SAGARE, Abhay P.; ZLOKOVIC, Berislav V. Blood–brain barrier breakdown in Alzheimer’s disease and other neurodegenerative disorders. *Nature reviews. Neurology*, [S. l.], v. 14, n. 3, p. 133–150, 2018. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.188.

SUBRAMANIAM, S. R.; CHESSELET, M. F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson’s disease. *Progress in neurobiology*, vol. 106–107, p. 17–32, Jul. 2013. DOI 10.1016/J.PNEUROBIO.2013.04.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23643800/>. Acessado em: 18 Jan. 2023.

WANG, Tai et al. Neuroinflammation in Parkinson’s Disease: Triggers, Mechanisms, and Immunotherapies. *The Neuroscientist*, [S. l.], v. 28, n. 4, p. 364–381, 2022. DOI: 10.1177/1073858421991066.

Palavras-chave: COVID-19, Parkinson, Sistema purinérgico

Categoria: Universidade Federal da Fronteira Sul

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde

Formato: Comunicação Oral