

O EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO NA ATIVIDADE DA MICRÓGLIA E OS PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS NAS DOENÇAS DE ALZHEIMER E PARKINSON: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Erin John Rieger de Almeida
Universidade Federal de Santa Maria
erinjohnra@gmail.com

Hélio Jungkenn Ibrahim
Universidade Federal da Fronteira Sul
helio.ibrahim@estudante.uffs.edu.br

Andréia Machado Cardoso
Universidade Federal da Fronteira Sul
deiaa.mc@gmail.com

Eixo 4: Ciências da Saúde

Resumo: A neuroinflamação é um processo inflamatório no sistema nervoso central, além de ser uma das principais características nas doenças de Alzheimer (DA) e Parkinson (DP). A micróglia é conhecida por suas funções imunes e apresenta dois tipos de classificação para os fenótipos: as neurotóxicas (M1) e a neuroprotetora (M2). A DA é uma doença neurodegenerativa e neuroinflamatória, tem como característica a deposição de placas beta amiloides, formação de emaranhados fibrilares da proteína tau e perda de neurônios em decorrência da ativação da micróglia com o fenótipo M1. No entanto, a DP é caracterizada pela ativação da micróglia M1 o que possibilita na perda dos neurônios dopaminérgicos na substância nigra e acúmulo de alfa sinucleína nas regiões corticais, medula e tronco encefálico. Nesse aspecto, a partir da ativação da Microglia M1, as patologias, desencadeia a elevação dos níveis de marcadores inflamatórios, no caso das interleucinas, a qual ocasiona processo neuroinflamatório das doenças. A partir disso, o exercício físico é conhecido por ser um neuroprotetor tem em vista que é capaz de atuar no fortalecimento da neogênese e na redução do processo inflamatório. Sendo assim, a presente revisão abordar a atividade da micróglia M1 e M2 após diferentes tipos de protocolos de exercício físico, além de avaliar a atividade e os efeitos dos parâmetros e mecanismos inflamatórios e anti-inflamatórios da doença de Alzheimer e doença de Parkinson. Nesta revisão, discutimos os efeitos anti-inflamatórios do exercício físico através da ativação da micróglia M2, bem como a atuação das citocinas pró e anti-inflamatórias na doença de Alzheimer e de Parkinson.

Palavras-chave: Anti-inflamatório. Neuroinflamação. Exercício físico.

Introdução

A neuroinflamação refere-se a resposta inflamatória que envolve as células presente no sistema nervoso central (SNC), incluindo os neurônios, macroglia e micróglia. Essa resposta inflamatória pode desencadear em doenças neurodegenerativas, tais como a doença de Alzheimer (DA) e a doença de Parkinson (DP) (DORNELLES *et al.*, 2020). A micróglia possui diversas funções imunes no cérebro e tradicionalmente pode ser classificada em dois fenótipos opostos, como a M1 (ativação clássica), com propriedades neurotóxicas e a M2 (ativação alternativa), com propriedades neuroprotetora. Dessa maneira, quando a micróglia é ativada pela M1, ela se torna responsável pela produção de várias citocinas pró-inflamatórias, as quais atuam ativamente em patologias neurodegenerativa, como DA e na DP (KWON; KOH, 2020).

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neuroinflamatória e neurodegenerativa multifatorial e que tem como característica o desenvolvimento de distúrbios de memórias, distúrbios de desempenho, alteração de personalidade e demência. Sua fisiopatologia está relacionada a deposição de placas β -Amiloide (β A), formação de emaranhados fibrilares da proteína tau e a perda neuronal (FORLONI; BALDUCCI, 2018). Dessa maneira, a inflamação acaba por se relacionar com os processos fisiopatológicos presentes no Alzheimer, relacionada com a ativação da micróglia M1 (NEWCOMBE *et al.*, 2018). A doença de Parkinson (DP) também é uma doença neurodegenerativa, a qual é caracterizada pela perda de neurônios dopaminérgicos na substância nigra e acúmulo de alfa-sinucleína agregados nas regiões corticais, medula espinhal e tronco encefálico. A perda de neurônios está associada com a atividade da micróglia M1 e desse modo, induzir ou desencadear respostas mais fortes que agravam o quadro neurodegenerativo e assim contribuindo para a DP. A resposta inflamatória da micróglia e as células imunológicas do cérebro, desempenham a liberação de substância, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (KHAN *et al.*, 2019).

Tendo em vista isso, buscam-se propostas alternativas para auxiliar no tratamento de doenças neuroinflamatórias. Dessa maneira, o exercício físico foi identificado tendo efeitos positivos no cérebro, incluindo o aumento na neurogênese no hipocampo e melhora das funções cognitivas, enquanto suprime os danos ocasionado pela neuroinflamação (SOCH *et al.*, 2016). Assim sendo, essa revisão aborda a atividade da micróglia M1 e M2 após diferentes tipos de protocolos de exercício físico, além de avaliar a atividade e os efeitos do exercício sobre parâmetros e mecanismos inflamatórios e anti-inflamatórios da doença de Alzheimer e doença de Parkinson.

O efeito anti-inflamatório do exercício físico na doença de Alzheimer

Os processos patológicos que compõem a DA e o papel da inflamação está a formação de placas β A, a qual é decorrente da clivagem patológica de proteínas precursoras amiloide por β e γ secretases em monômeros de β A, que irão passar por um processo de polimerização e, em sequência, a formação de placa β A. Essas placas irão desencadear a ativação de macrófagos e de astrócitos, que visam a sua remoção por meio de proteólise e fagocitose. Além disso, o monômero também se liga a receptores pro-inflamatórios, como o TLR-2 e TLR-4, ativa a transcrição de fatores de transcrição relacionados ao sistema imune, como NF- κ B, produz mediadores inflamatórios, como o TNF- α . (FORLONI; BALDUCCI, 2018).

Contudo, ressalta-se que, por exemplo, no trabalho realizado por Hashiguchi et al., 2019, apesar da redução da deposição de placas β A, não houve redução dos níveis de proteína β A, apesar da melhora cognitiva apresentada pelo modelo utilizado no estudo. Em outra esfera, o exercício propiciou também o aumento dos níveis de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-4 e a IL-10. Ele desempenha a função na alteração da atividade da micróglia ao mudá-lo do estado M1 para o M2, em que há uma maior expressão associada das citocinas IL-4 e IL-10: processo esse que está associado a reparo tecidual e menores níveis de inflamação (FORLONI; BALDUCCI, 2018). Nesse aspecto, o exercício acaba contribuindo para o aumento dos níveis dessas citocinas e glicoproteína, o que colabora numa melhora do próprio quadro clínico da DA (JENSEN *et al.*, 2019).

Dessa maneira, o exercício físico mostrou melhora dos sintomas clínicos de portadores de DA, tanto nos ensaios clínicos quanto nos pré-clínicos analisados. A melhora nos sintomas clínicos se deve a diminuição expressiva dos marcadores inflamatórios e o aumento expressivo dos marcadores anti-inflamatórios, decorrentes da ativação da micróglia M2. E assim, reduzindo os níveis das placas β A e dos emaranhados neurofibrilares, evidenciando o efeito neuroprotetor do exercício físico na patologia da DA.

O potencial efeito anti-inflamatório do exercício físico na doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo multifatorial que envolve o comprometimento progressivo do controle motor. As principais mudanças na patologia da DP estão associadas com a perda dos neurônios dopaminérgicos na substância nigra pars compacta no estriado. Além do mais, a DP pode apresentar características relacionadas com os danos motores, como tremores, problemas de equilíbrio e distúrbios de marcha, e pode apresentar danos não motores, tais como danos cognitivos,

alucinações, distúrbios do sono e dificuldade de deglutição (O'CALLAGHAN *et al.*, 2020). Um dos fatores para o desenvolvimento da patologia está associado com a ativação microglial, no entanto a ativação é induzida pela agregação de α -Syn, uma proteína neurotóxica que é capaz de regular os receptores Toll-like (TRLs), os quais estão associados com a resposta imune inata (DZAMKO *et al.*, 2017). A ativação dos TRLs está estabelecida em macrófagos e micróglia, o que incluem o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, como a de interleucina 1 beta (IL-1 β) e TNF- α (BÉRAUD *et al.*, 2013). Com a ativação da micróglia com o fenótipo M1 ocorre a secreção de mediadores inflamatórios, como as citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, TNF- α) e quando ativada a M2, desenvolve na secreção de citocinas anti-inflamatórias (IL-10 e IL-4). A micróglia M1, apresenta o potencial de matar os neurônios, em especial os neurônios dopaminérgicos. Sendo assim, inibir os mediadores pró-inflamatórios causados pela ativação da micróglia seria uma abordagem terapêutica e eficaz para suavizar a progressão de doenças neurodegenerativas (SHABAB *et al.*, 2017).

O exercício físico é capaz de melhorar a neuroplasticidade ao modular múltiplos sistemas envolvidos na regulação da neuroinflamação. Além disso, o exercício modula as mudanças metabólicas através da regulação negativa de citocinas inflamatórias circulantes, como a IL-1 β e TNF- α , e regulação positiva de citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina 10 (IL-10) (SPIELMAN *et al.*, 2016). Ademias, a prática constante de exercício estimula a síntese de neurotransmissores como a dopamina e fatores neurotróficos derivados do cérebro (BDNF). Desse modo, o exercício físico tem o potencial de aumentar os níveis antioxidantes e anti-inflamatórios na região do sistema nervoso central, o que demonstra os benefícios e sua atividade neuroprotetora na DP. O fator nuclear kappa beta (NF- κ B) possui um papel importante na criação de um ambiente de neuroinflamação, regulando a expressão de genes e citocinas pró-inflamatórias, tais como a IL-1 β e TNF- α (SINGH *et al.*, 2020). Os estudos realizados em animais, nos quais foram induzidos a um modelo de DP apresentaram uma elevação nos níveis de NF- κ B e conseqüentemente, superegulação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β e TNF- α). Entretanto, os animais tratados com exercício físico apresentaram uma diminuição nos níveis de NF- κ B. Dessa maneira, ressaltando que exercício físico apresenta efeitos anti-inflamatórios e desse modo, reduzindo os efeitos pró-inflamatórios, o que contribui para prevenção da morte celular de neurônios dopaminérgicos (JANG *et al.*, 2017).

A IL-10 é conhecida como uma citocina anti-inflamatória, além disso é capaz de modular a atividade biológica das células imunes, desse modo reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, as citocinas IL-10 está envolvida no processo de sobrevivência dos neurônios e exercem ações neuroprotetoras. Em vista disso, o aumento expressivo da IL-10 após a prática de exercício físico, ressalta os efeitos neuroprotetores e anti-inflamatórios do exercício na DP e acarreta a redução das citocinas pró-inflamatórias (NIKOKALAM NAZIF *et al.*, 2020). Em vista disso, podemos sugerir que o exercício físico desempenha um papel neuroprotetor na DP, tendo em vista que as pesquisas demonstradas nesse estudo apresentaram resultados significativos na diminuição dos marcadores inflamatórios, como os α -Syn, IL-1 β e TNF- α e NF- κ B, e aumento nos parâmetros anti-inflamatórios, tais como a IL-10 e BDNF, após de diferentes tipos de protocolos de treinamento físico. Dessa maneira, o exercício físico apresenta efeitos e propriedades anti-inflamatórias na DP, e então sendo capaz de regenerar os neurônios dopaminérgicos.

Conclusão

Em conclusão, a revisão é necessária para salientar os efeitos do exercício físico e a atividade da micróglia, em especial a M2, na DA e DP. Ressaltando a que a prática de exercício físico é capaz de modular e reduzir a atividade da micróglia M1, a qual é responsável pela produção de citocinas pró-inflamatórias, por exemplo a IL-1 β e TNF- α , além de ativar a micróglia M2 e conseqüentemente aumentando os níveis de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 e BDNF. Sendo assim, nossa revisão demonstra os efeitos da atividade anti-inflamatória do exercício nas patologias neurodegenerativas da DA e DP, através da inibição M1 e da ativação M2, e seu papel como neuroprotetor, podendo atuar como grande adjuvante não farmacológico no tratamento das patologias.

Referências

BÉRAUD, D.; HATHAWAY, H. A.; TRECKI, J.; CHASOVSKIKH, S. *et al.* Microglial activation and antioxidant responses induced by the Parkinson's disease protein α -synuclein. **J Neuroimmune Pharmacol**, 8, n. 1, p. 94-117, Mar 2013.

DORNELLES, G. L.; DE OLIVEIRA, J. S.; DE ALMEIDA, E. J. R.; MELLO, C. B. E. *et al.* Ellagic Acid Inhibits Neuroinflammation and Cognitive Impairment Induced by Lipopolysaccharides. **Neurochem Res**, 45, n. 10, p. 2456-2473, Oct 2020.

DZAMKO, N.; GYSBERS, A.; PERERA, G.; BAHAR, A. *et al.* Toll-like receptor 2 is increased in neurons in Parkinson's disease brain and may contribute to alpha-synuclein pathology. **Acta Neuropathol**, 133, n. 2, p. 303-319, Feb 2017.

FENG, Y. S.; YANG, S. D.; TAN, Z. X.; WANG, M. M. *et al.* The benefits and mechanisms of exercise training for Parkinson's disease. **Life Sci**, 245, p. 117345, Mar 15 2020.

FORLONI, G.; BALDUCCI, C. Alzheimer's Disease, Oligomers, and Inflammation. **J Alzheimers Dis**, 62, n. 3, p. 1261-1276, 2018.HASHIGUCHI, D.; CAMPOS, H. C.; WUO-

SILVA, R.; FABER, J. *et al.* Resistance Exercise Decreases Amyloid Load and Modulates Inflammatory Responses in the APP/PS1 Mouse Model for Alzheimer's Disease. **J Alzheimers Dis**, 73, n. 4, p. 1525-1539, 2020.

JANG, Y.; KOO, J. H.; KWON, I.; KANG, E. B. *et al.* Neuroprotective effects of endurance exercise against neuroinflammation in MPTP-induced Parkinson's disease mice. **Brain Res**, 1655, p. 186-193, Jan 15 2017.

JENSEN, C. S.; BAHL, J. M.; ØSTERGAARD, L. B.; HØGH, P. *et al.* Exercise as a potential modulator of inflammation in patients with Alzheimer's disease measured in cerebrospinal fluid and plasma. **Exp Gerontol**, 121, p. 91-98, Jul 1 2019.

KHAN, A. U.; AKRAM, M.; DANİYAL, M.; ZAINAB, R. Awareness and current knowledge of Parkinson's disease: a neurodegenerative disorder. **Int J Neurosci**, 129, n. 1, p. 55-93, Jan 2019.

KWON, H. S.; KOH, S. H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. **Transl Neurodegener**, 9, n. 1, p. 42, Nov 26 2020.

LIU, Y.; ZHU, C.; GUO, J.; CHEN, Y. *et al.* The Neuroprotective Effect of Irisin in Ischemic Stroke. **Front Aging Neurosci**, 12, p. 588958, 2020.

NEWCOMBE, E. A.; CAMATS-PERNA, J.; SILVA, M. L.; VALMAS, N. *et al.* Inflammation: the link between comorbidities, genetics, and Alzheimer's disease. **J Neuroinflammation**, 15, n. 1, p. 276, Sep 24 2018.

NIKOKALAM NAZIF, N.; KHOSRAVI, M.; AHMADI, R.; BANANEJ, M. *et al.* Effect of treadmill exercise on catalepsy and the expression of the BDNF gene in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine -induced Parkinson in male NMRI mice. **Iran J Basic Med Sci**, 23, n. 4, p. 483-493, Apr 2020.

O'CALLAGHAN, A.; HARVEY, M.; HOUGHTON, D.; GRAY, W. K. *et al.* Comparing the influence of exercise intensity on brain-derived neurotrophic factor serum levels in people with Parkinson's disease: a pilot study. **Aging Clin Exp Res**, 32, n. 9, p. 1731-1738, Sep 2020.

SHABAB, T.; KHANABDALI, R.; MOGHADAMTOUSI, S. Z.; KADIR, H. A. *et al.* Neuroinflammation pathways: a general review. **Int J Neurosci**, 127, n. 7, p. 624-633, Jul 2017.

SINGH, S. S.; RAI, S. N.; BIRLA, H.; ZAHRA, W. *et al.* NF- κ B-Mediated Neuroinflammation in Parkinson's Disease and Potential Therapeutic Effect of Polyphenols. **Neurotox Res**, 37, n. 3, p. 491-507, Mar 2020.

SOCH, A.; BRADBURN, S.; SOMINSKY, L.; DE LUCA, S. N. *et al.* Effects of exercise on adolescent and adult hypothalamic and hippocampal neuroinflammation. **Hippocampus**, 26, n. 11, p. 1435-1446, Nov 2016.

SPIELMAN, L. J.; LITTLE, J. P.; KLEGERIS, A. Physical activity and exercise attenuate neuroinflammation in neurological diseases. **Brain Res Bull**, 125, p. 19-29, Jul 2016.