

# COMO ESTÃO RELACIONADOS DISTÚRBIOS NEURODEGENERATIVOS, DESTINO CELULAR E AMBIENTE? UMA ABORDAGEM BIOQUÍMICA

Fernanda Rafaela Jardim<sup>1</sup>, Gabriela Huber Zanchettin<sup>2</sup>, Angélica Dall’Agnol<sup>3</sup> e Marcos Roberto de Oliveira<sup>4</sup>

**Resumo:** Não há dúvida de que distúrbios neurodegenerativos são poderosos em comprometer a qualidade de vida dos pacientes afetados por tais males. Também se sabe que ocorre diminuição na expectativa de vida da população que sofre dessas patologias. Além disso, são elevados os custos na manutenção dos pacientes mantidos com medicamentos excepcionais, que são caros e devem ser usados durante longos períodos, pois esses distúrbios são crônicos, progressivos e sem cura. Embora existam fatores genéticos relacionados a essas patologias, são importantes também os agentes externos (do ambiente) que possam facilitar ou mesmo induzir alterações neuronais deletérias, as quais medeiam o desenvolvimento da neurodegeneração que, ao atingir um número substancial de neurônios, leva aos efeitos macroscópicos observados, tais como declínio cognitivo (diminuição nas capacidades de aprendizado e memória, distúrbios afetivos, alterações de humor, dentre outros). Antes de os sintomas serem observados, são encontrados, microscopicamente, diminuição na função mitocondrial, disfunção no ambiente redox – estresse oxidativo e estresse nitrosativo, diminuição na árvore dendrítica neuronal, e sinalização celular prejudicada. Assim, a investigação acerca dos efeitos centrais induzidos por aquilo que estamos sendo expostos no cotidiano (agentes poluentes, componentes da dieta, toxinas, medicamentos, outros) merece especial atenção. Este trabalho visa a demonstrar, de maneira sucinta, a importância deste estudo, mostrando aquilo que nosso grupo de pesquisas objetiva analisar nesta Instituição.

**Palavras-chave:** Distúrbios neurodegenerativos. Ambiente redox. Função mitocondrial. Sinalização celular. Cognição.

## 1 INTRODUÇÃO

Doenças neurodegenerativas são importantes causas de diminuições no rendimento no trabalho e na qualidade de vida dos indivíduos que sofrem desses males. A origem de distúrbios como a doença de Parkinson e da doença de Alzheimer, na maioria das vezes, não é genética, sendo que cerca de 95% dos casos de doença de Parkinson, por exemplo, são tidos como esporádicos, não genéticos, portanto. Esse tipo de patologia é consequência, em parte, do avanço na expectativa de vida da população mundial. No caso da doença de Parkinson, os sintomas surgem em torno dos 55 anos de vida do paciente, ocorrendo um aumento na incidência de acordo com a idade: de 1/5000 entre indivíduos de cerca de 60 anos, para 1/850 aos 70 anos. Afetando não apenas a coordenação do sistema motor, a neurodegeneração encontrada na doença de Parkinson pode diminuir as capacidades de aprendizado e de memória do indivíduo durante a progressão da patologia, levando

---

1 Instituto Geral de Perícias, Departamento de Criminalística, Avenida Princesa Isabel, 1056, CEP: 90230-010, Porto Alegre/RS, Brasil

2 Centro Universitário UNIVATES, Avenida Avelino Tallini, 171, CEP: 95900-000, Lajeado/RS, Brasil

3 Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Desenvolvimento, Centro Universitário UNIVATES, Avenida Avelino Tallini, 171, CEP: 95900-000, Lajeado/RS, Brasil

4 Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Desenvolvimento, Centro Universitário UNIVATES, Avenida Avelino Tallini, 171, CEP: 95900-000, Lajeado/RS, Brasil. Contatos: mrobioq@yahoo.com.br, mrdeoliveira@univates.br

a sintomas semelhantes àqueles observados na doença de Alzheimer. Na doença de Alzheimer há um declínio cognitivo que afeta não só memória e aprendizado, mas as emoções do paciente, que passa a reagir a indivíduos próximos com frieza, sem o afeto de outrora (Morgante et al., 2000; Dauer e Przedborski, 2003). A doença de Parkinson e a doença de Alzheimer são progressivas, crônicas e ainda sem cura, exigindo elevados custos por meio do Sistema Público de Saúde brasileiro na manutenção dos pacientes. O tipo de medicamento utilizado, caracterizado como excepcional ou de alto custo, nem sempre é disponibilizado facilmente aos pacientes, obrigando-os, por vezes, a procurar auxílio judicial a fim de que suas necessidades sejam atendidas ([www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)).

Em um outro grupo de distúrbios neurológicos sem cura encontramos as desordens afetivas e de motivação (“mood disorders”), como transtorno bipolar, esquizofrenia e depressão maior. Todas ainda são consideradas desafios quanto à busca pela melhor opção de tratamento e, principalmente, quanto aos mecanismos neuroquímicos envolvidos no desenvolvimento desses males. No transtorno bipolar observam-se alterações quanto à motivação do indivíduo, que passa a portar-se ora extremamente ativo e feliz, ora deprimido e bem menos ativo. Esses comportamentos duram prazos variáveis, mas não ocorrem ao longo do mesmo dia, na maioria das vezes. Na esquizofrenia, o paciente passa a ter alucinações, a ouvir vozes e a se portar de maneira arredia. É marcante o desleixo com a higiene pessoal e com a aparência nestes últimos pacientes, e isto se agrava quando o tratamento correto não é aplicado (Harrison, 2002; Leibenluft, 2011). Na depressão maior, conhecida por uns como depressão clássica, o indivíduo apresenta-se quase que sempre em estado de motivação baixíssimo. Sem interesse em atividades saudáveis e com grande receio de expor-se. Ainda, os cuidados com sua imagem também são esquecidos, como se não houvesse motivo para manter o cuidado pessoal (VIDEBECH; RAVNKILDE, 2004).

Em todos esses transtornos, observamos que o rendimento do paciente é afetado, tanto aquele exigido no seu trabalho quanto aquele necessário a um bom convívio com indivíduos próximos ou não a ele. Consequentemente, um declínio marcante na qualidade de vida ajuda a agravar o quadro do paciente que, por vezes, perde seu emprego devido às alterações comportamentais, passando por dificuldades financeiras e de relacionamento humano.

Ainda, quanto às causas esporádicas dos distúrbios neurodegenerativos, observamos que certas situações (que podem ser rotineiras) podem facilitar o estabelecimento de disfunções neuronais, levando ou a processos neurotóxicos (efeitos agudos ou crônicos que nem sempre levam à perda de neurônios ou da árvore dendrítica) ou neurodegenerativos (processo complexo e, geralmente, crônico, que leva à perda neuronal ou da árvore dendrítica, diminuindo a eficiência de comunicação interneurônios) tais como exposição a poluentes, consumo de drogas lícitas e ilícitas, deficiências dietéticas ou excesso de componentes particulares na dieta, pouca atividade física, dentre outros (AITLHADJ et al., 2011). Desse modo, fica claro que o meio exerce uma força tão grande quanto (e por vezes maior) aquela resultante do conteúdo genético do indivíduo no desenvolvimento de patologias graves e sem cura, como essas mencionadas.

## **2 ALGUNS DOS OBJETIVOS DESTA GRUPO DE PESQUISAS NO CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIVATES**

Assim, nossa pesquisa no Centro Universitário UNIVATES focará investigações neuroquímicas possivelmente envolvidas no desenvolvimento de distúrbios neurotoxicológicos e neurodegenerativos (lembrando que nem sempre aquele agente que é neurotóxico levará à neurodegeneração), sendo que processos associados ao ambiente redox (estresse oxidativo e estresse nitrosativo), à bioenergética celular, à neuroinflamação, à sinalização celular e ao comportamento de animais experimentais serão abordados por meio de metodologias científicas de extrema qualidade e confiabilidade na pesquisa internacional.

### 3 ASPECTOS MOLECULARES ENVOLVIDOS NA NEURODEGENERAÇÃO

#### 3.1 Destino celular

A importância de analisarmos se há morte neuronal, em qualquer estudo de neurotoxicidade, reside no fato de que não existe reposição de neurônios via mitose na maioria das áreas cerebrais. Portanto, se alguma toxina consegue agir no Sistema Nervoso Central (SNC) dos mamíferos após cruzar a barreira hematoencefálica diretamente, ou por meio de trauma (com consequente exposição do encéfalo a meio externo), e esta induz morte neuronal, haverá perda de neurônios, com consequente diminuição na capacidade daquela região cerebral afetada de continuar a cumprir seu papel. Segundo trabalhos recentes, há divisão celular neuronal, mesmo durante a vida adulta, somente na região cerebral conhecida como hipocampo e em algumas áreas da substância negra, sendo que, nesta última, os dados são contraditórios (BHATT; ZHANG; GAN, 2009; SALE; BERARDI; MAFFEI, 2009). Além da morte neuronal, pode ocorrer de um neurônio perder área, ou seja, a árvore dendrítica que ele porta e que já era funcional em relação à comunicação com outros neurônios pode ser destruída dependendo do que vier a atingir o neurônio (MATTSON; KELLER; BEGLEY, 1998). Assim, a qualidade do sinal neuronal é prejudicada, podendo haver diminuição do volume cerebral sem haver, necessariamente, morte neuronal.

Em relação ao fenômeno de morte celular, pode-se encontrar, na literatura científica, meios pelos quais as células podem morrer, sendo os mais comuns a apoptose e a necrose. Na apoptose, morte celular programada, a célula, por meio de um processo ativo (ou seja, no qual há consumo de adenosina trifosfato - ATP), se prepara para sua morte, que ocorre de maneira organizada, sem liberação de seu conteúdo no interstício, o que evita a amplificação de inflamação, o que poderia ser prejudicial ao tecido no qual ocorreria. Neste processo, estão envolvidas enzimas chamadas caspases, que são divididas em caspases iniciadoras e efetoras, sendo as primeiras aquelas responsáveis pelo início do evento por meio da ativação de caspases efetoras, que são aquelas realmente envolvidas no restante do processo apoptótico. Além disso, ao longo da apoptose, há participação da organela mitocôndria em dois momentos: um na liberação de uma proteína chamada citocromo c (carreador de elétrons na cadeia transportadora mitocondrial); outro, quando um grupo de mitocôndrias viáveis continua a produzir ATP para que o processo apoptótico ocorra. Desta maneira, após liberação do citocromo c para o citosol, um complexo proteico chamado apoptossomo se forma (é composto pelo fator ativador de proteases apoptóticas-1, mas citocromo c, deóxi ATP e pró-caspase-9), e é nele que uma outra enzima, chamada pró-caspase-3 será ativada (passa de zimogênio – enzima ainda sem função catalítica para enzima ativada). A caspase-3, nome que recebe após sua ativação, é uma enzima efetora da morte celular apoptótica, ou seja, ela que terá o maior número de ações durante o processo apoptótico, sendo exemplos a fragmentação do citoesqueleto celular, e as clivagens da proteína poli-ADP-ribose polimerase-1 (PARP-1) (proteína envolvida no reparo ao DNA – como a célula está morrendo, e esta proteína ainda consumiria ADP, o que é necessário à síntese de ATP, o qual é já usado na morte apoptótica, a caspase-3 a cliva/quebra a fim de evitar um serviço inútil: reparar DNA de uma célula que vai morrer e ainda consumir ADP, substrato obrigatório à síntese de ATP) e da lamina B (proteína essencial na manutenção da carioteca – envoltório nuclear). Após cada componente celular ser clivado/quebrado, há um empacotamento dos restos celulares, formando corpos apoptóticos, os quais são fagocitados por macrófagos via uma sinalização dependente de fosfatidilserina, um fosfolípido previamente exteriorizado pela célula em sua membrana plasmática, agindo como um sinal para que o macrófago reconheça aquela célula (e não outras ainda vivas) como seu alvo. Resumindo: a célula percebe (por meio de diferentes sensores) que não pode mais continuar viva e passa a orquestrar sua própria morte, que ocorre de maneira ativa e organizada, levando à formação de corpos apoptóticos que são facilmente reconhecidos e fagocitados pelos

macrófagos, não resultando em processo inflamatório, portanto, o que levaria o tecido a prováveis disfunções devido ao sinal pró-inflamatório e pró-oxidante originado (HENGARTNER, 2000).

A apoptose pode ter sinal originado tanto de dentro quanto de fora da célula, sendo o primeiro chamado de via apoptótica intrínseca e o segundo, via apoptótica extrínseca. A participação da liberação de citocromo c mitocondrial é o ponto de partida para a via intrínseca apoptótica. Já sinais externos podem induzir a ativação da enzima caspase-8, que medeia a morte apoptótica sempre que sinais externos indicarem que a célula deve iniciar seu processo organizado de morte.

Na via extrínseca, a apoptose ocorre, principalmente, por meio de sinalização dependente do fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) via ativação dos receptores de morte, tais como o CD95 ou receptores TRAIL. Depois que os receptores de morte são ativados, a molécula do adaptador FADD/Mort-1 é recrutada por meio do domínio C-terminal da morte, pelos receptores. Após as ligações do C-terminal da morte ao N-terminal do DED, ocorrendo duas repetições no DED do N-terminal da caspase-8, que forma o DISC, e este irá desencadear a ativação da caspase-8. Com a ativação da caspase-8 ocorre liberação da pró-caspase caspase-8 no citosol da célula, e este se unirá aos substratos celulares, como por exemplo, caspases efetoras (caspase-3, -6 e -7), iniciando uma cascata de eventos apoptóticos (KANTARI; WALCZAK, 2010).

Por outro lado, existe a morte celular por necrose, na qual há extravasamento do conteúdo celular para o meio externo, o que leva à inflamação, já que isto simboliza, para o sistema imune, uma possível abertura do sistema para o ambiente, o qual está repleto de potenciais invasores, como vírus, bactérias e fungos. Agentes tóxicos de natureza lipofílica, incluindo vitaminas, como a vitamina A, são capazes de agir desta maneira, já que conseguem se inserir em membranas biológicas, exercendo um efeito membranolítico (seria a quebra da estrutura de membrana), levando, assim, a célula a explodir. Ácidos graxos livres em excesso também são bastante tóxicos, já que podem agir pelo mecanismo exposto acima. Felizmente, no entanto, há proteínas específicas para o transporte de moléculas hidrofóbicas em qualquer sistema aquoso de nosso organismo, o que diminui a chance de ocorrer exposição de biomembranas, por exemplo, a tais agentes.

Entretanto, há maneiras de ocorrer necrose celular mesmo quando já iniciada a apoptose. O exemplo que segue deixa isto mais claro: se uma célula já iniciou seu processo apoptótico, mas passa a ser exposta a algum ambiente pró-oxidante (ou seja, onde há formação de espécies reativas do oxigênio ou a radicais livres), pode ocorrer oxidação do sítio ativo das caspases, e elas mesmas deixam de exercer sua função de organizar a apoptose. Assim, a célula pode perder o controle deste evento que é pouco deletério ao todo, passando a sofrer necrose, com consequente liberação do seu conteúdo no meio circundante, levando à inflamação tecidual. Em outro exemplo, pode-se imaginar a apoptose ocorrendo de maneira normal, com produção de ATP ótima e atividade máxima das caspases. No entanto, em um dado momento, alguma toxina atinge as mitocôndrias encarregadas de produzir o ATP necessário à manutenção da apoptose que já havia se iniciado. Assim, havendo diminuição na disponibilidade de ATP para que a apoptose prossiga, haverá comprometimento desta via, com favorecimento da morte por necrose. Novamente, haverá inflamação tecidual.

### 3.2 O ambiente redox

Conforme mencionado no exemplo acima, pulsos pró-oxidantes podem favorecer um ou outro tipo de morte celular, sendo que o destino celular dependerá da intensidade do sinal pró-oxidante e da duração que ele exerce seu efeito. Assim, fala-se em estresse oxidativo quando existe aumento substancial no nível de marcadores de estresse oxidativo perante uma determinada situação deletéria: dano oxidativo em proteínas, em lipídios, no DNA, no RNA, e em outros grupos moleculares, obviamente. Na verdade, a reatividade elevada destas moléculas pró-oxidantes faz com que, após sua formação, rapidamente encontrem uma biomolécula para reagirem. Dentro

deste contexto, podemos mencionar o radical livre, que é uma molécula com um ou mais elétrons desemparelhados, e as espécies reativas, que não apresentam elétrons desemparelhados, mas sim uma reatividade aumentada. Além disso, estas últimas podem favorecer o surgimento de radicais livres intra ou extracelulares (HALLIWELL, 2006).

Moléculas como o radical ânion superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ), o hidroperóxido ( $HO_2^{\bullet}$ ), o radical hidroxil ( $\bullet OH$ ), o óxido nítrico ( $NO^{\bullet}$ ) e o próprio oxigênio ( $O_2$ ) são radicais livres. Já o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$  – a água oxigenada) e o peroxinitrito ( $ONOO^{\bullet}$ ) são espécies reativas. Existem espécies reativas do oxigênio, do nitrogênio e do carbono, dentre outros. Assim como existem moléculas capazes de danificar sistemas celulares complexos em qualquer nível, há todo um aparato enzimático e não enzimático que atua na defesa celular contra a formação de um excesso de moléculas pró-oxidantes e de seus possíveis efeitos danosos. São conhecidas as enzimas superóxido dismutase (SOD, enzima que apresenta isoformas intra e extracelulares), a catalase (CAT), a glutatona peroxidase (GPx), a glutatona redutase (GR), a peroxirredoxina e outras. A enzima SOD age sobre o  $O_2^{\bullet-}$ ; a CAT atua sobre o  $H_2O_2$ , assim como a GPx. A GR converte glutatona oxidada (GSSG, uma molécula pequena com potente ação antioxidante de natureza não enzimática) em glutatona reduzida (GSH). As peroxirredoxinas têm como substrato o  $H_2O_2$  também. Assim, a manutenção da concentração de moléculas reativas é chave para um bom funcionamento celular (HALLIWELL, 2006).

Todas estas moléculas, devido à sua reatividade elevada, podem participar de processos deletérios, ocasionando dano celular que pode ter papel no desenvolvimento, por exemplo, de distúrbios neurodegenerativos. Ainda não é sabido se radicais livres e espécies reativas são causa ou consequência dentro dos eventos que são observados ao longo do desenvolvimento de distúrbios neurodegenerativos, mas muito se tem estudado acerca de sua importância nestes casos.

Sabe-se, por exemplo, que ocorre dano oxidativo e nitrosativo na doença de Parkinson, na doença de Alzheimer e na doença de Huntington, bem como naquelas neuropatologias motivacionais, como transtorno bipolar, esquizofrenia e depressão maior. Então, investigar os efeitos da exposição a agentes com capacidade de induzir distúrbios no ambiente redox celular e extracelular se tornou foco de pesquisas pelo mundo todo, atraindo os olhares tanto de pesquisadores envolvidos com pesquisa de ponta quanto daqueles envolvidos com saúde pública, já que os custos com a manutenção de pacientes sofrendo destes males são elevados (HALLIWELL, 2006; THOMAS; BEAL, 2007).

Como mencionado acima, a origem do transtorno neurodegenerativo não é sempre genética. O meio externo apresenta forte influência sobre o destino e a qualidade neuronais. Se um indivíduo consome excessivamente determinadas drogas, como a maconha, por exemplo, durante sua adolescência, há aumento na chance de este jovem passar a sofrer de esquizofrenia na fase adulta. Obviamente, isto não ocorrerá com todos os que fizerem uso desta droga ilícita durante aquela fase, mas as chances aumentam consideravelmente. Outros distúrbios poderão surgir, como diminuição nas capacidades de memória e de aprendizado e transtornos afetivos. No entanto, ainda não está claro por qual mecanismo agem as moléculas oriundas da maconha. Também surge, neste contexto, o consumo do álcool como favorecedor de transtornos do tipo ansiedade e depressão. Cronicamente, após já ter se estabelecido o vício, haverá aumento nos casos de depressão após a euforia. Esta depressão poderá se estender, por vezes, chegando a diminuir o rendimento de trabalho do afetado.

#### **4 UM EXEMPLO DE FATOR AMBIENTAL QUE MODULA A QUALIDADE NEURONAL: SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA A**

Outros agentes que podem atuar como indutores de neurotoxicidade e, se a exposição for contínua e prolongada, também de neurodegeneração são aqueles encontrados em alimentos, mas também oferecidos como suplementos: as vitaminas. Dentre todas as estudadas, lugar de destaque

é dado à vitamina A. Classicamente, é reconhecida como indutor de teratogênese, fenômeno no qual são observadas más formações em diferentes tecidos animais. Além da teratogênese, tem-se investigado o mecanismo molecular pelo qual a vitamina A e seus derivados – os retinoides – conseguem induzir neurotoxicidade e, mais gravemente, neurodegeneração. Todo este interesse originou-se do fato de que derivados da vitamina A, como o ácido retinoico 13-*cis*, o qual é ainda utilizado como potente agente antiacne (principalmente no tratamento de acne nodular), poderiam estar agindo no SNC atuando como indutores de ansiedade e de depressão em adolescentes mantidos sob este tratamento. Mais alarmante é o fato de que fora encontrado aumento nas taxas de suicídio entre esta população usuária desse medicamento. Isso causou grande preocupação entre pesquisadores de diferentes áreas das Ciências da Saúde, visto que, tal efeito num público ainda em formação e com potencial futuro inestimável só poderia ser rapidamente corrigido. Assim, surgiram legislações e maneiras de informar a população acerca das potenciais consequências que poderiam surgir a partir da utilização do medicamento em questão. Assim, fora proibida a venda do ácido retinoico 13-*cis* a gestantes e a pacientes com histórico de ansiedade e/ou depressão familiar ou que já estivesse sofrendo de uma ou outra destas patologias. Em animais experimentais, descobriu-se que o ácido retinoico 13-*cis* é capaz de induzir morte neuronal na área responsável pelo aprendizado e pela memória: o hipocampo (Crandall, 2003). Além disso, diminuía a taxa de proliferação celular nesta região, uma das únicas a continuar a proliferar e a renovar neurônios mesmo na fase adulta, visto sua função em renovar conhecimento e em armazenar memória. Em função do aumento na taxa de morte neuronal hipocampal, pode-se explicar, pelo menos em parte, o porquê de haver aumento na incidência de ansiedade e de depressão em indivíduos de diferentes idades, pois o hipocampo controla parte dos mecanismos afetivos e emocionais no SNC em conjunto com outras regiões cerebrais (BYRNE; HNATKO, 1997).

Em relação à vitamina A propriamente dita, sabe-se que ela mesma deve ser considerada como uma molécula redox-ativa (isto serve também aos outros retinoides, na verdade). A importância de estudar as consequências da ingestão elevada de vitamina A se deve ao fato de que, para adquiri-la comercialmente, basta querer. É vendida, no Brasil, sem qualquer exigência quanto à receita médica, o que facilita o seu uso inadvertido, o que pode resultar em distúrbios generalizados, desde hepatotoxicidade até declínio cognitivo.

A vitamina A, vendida nas formas líquida (conta-gotas) ou sólida (comprimidos), como acetato de retinol ou de palmitato de retinol, também tem consequências moleculares importantes. Provavelmente, conforme ainda vem sendo investigado, parâmetros bioquímicos alterados podem ter papel central no desenvolvimento de distúrbios comportamentais observados em animais experimentais e muito semelhantes àqueles descritos em humanos. Pesquisas utilizando ratos da linhagem Wistar demonstraram que a ingestão diária de vitamina A, na forma de palmitato de retinol, pode levar: (1) ao aumento nos níveis de marcadores de estresse oxidativo (carbonilação de proteínas, peroxidação lipídica, oxidação de grupamentos tiol proteicos e não-proteicos) e nitrosativo (3-nitrotirosina); (2) a alterações na atividade de enzimas antioxidantes (SOD, CAT, GPx, GR; estas alterações são tanto aumento quanto diminuição na atividade das enzimas, o que pode ser interpretado como uma tentativa de o tecido se adaptar ao pulso pró-oxidante gerado pelo tratamento – nos casos de diminuição na atividade de uma enzima antioxidante, pode haver facilitação da perpetuação do momento pró-oxidante, pois esta enzima não estaria atuando na taxa normal perante aquilo que pode levar a danos celulares); (3) à disfunção mitocondrial, com consequentes variações nas atividades de complexos enzimáticos responsáveis pela transferência de elétrons na cadeia transportadora mitocondrial, o que afeta a taxa de produção de ATP; (4) ao aumento no nível de peptídeos  $\beta$ -amiloides de 41 e 42 resíduos de aminoácidos (estes peptídeos são marcas moleculares da doença de Alzheimer; entretanto, não se pode afirmar, ainda, que a suplementação diária com vitamina A é capaz de induzir tal patologia nos indivíduos que fazem uso deste hábito);

(5) ao aumento nos níveis da proteína  $\alpha$ -sinucleína (esta proteína é uma marca molecular da doença de Parkinson; novamente, não se pode especular que o uso de vitamina A em doses moderadas ou elevadas possa levar o indivíduo a sofrer de tal mal); (6) à elevação na quantidade da proteína que funciona como receptor para produtos terminais de glicação avançada (RAGE; este receptor pode fazer perpetuar um sinal pró-oxidante, mantendo um ciclo vicioso, no qual radicais livres fazem sua atividade aumentar, o que favorecerá a produção de mais radicais livres. Ainda, RAGE pode facilitar o transporte de peptídeos  $\beta$ -amiloides através da barreira hematoencefálica, levando ao acúmulo destes no meio extracelular do SNC); (7) a alterações comportamentais do tipo ansiedade e depressão (OLIVEIRA; MOREIRA, 2007; OLIVEIRA, 2007A; OLIVEIRA 2007B; OLIVEIRA, 2008; OLIVEIRA, 2009A; OLIVEIRA, 2009b).

Assim, apenas mencionamos aqui um exemplo, dentre tantos outros, que podem alterar a função do SNC, levando ao declínio cognitivo. Em humanos, disfunções cognitivas já foram observadas clinicamente, como diminuição no rendimento escolar (possivelmente devido a alterações nas capacidades de aprendizado e de memória), aumento na agressividade, alucinações, insônia, ansiedade, depressão, e aumento nas taxas de suicídio, quando indivíduos sem histórico familiar de distúrbio neurodegenerativo foram expostos à vitamina A ou a seus derivados cronicamente.

Atualmente, há adição de vitamina A em diferentes tipos de alimentos, como farinha de trigo, arroz, cereais, achocolatados, margarina, dentre outros. No entanto, parece não estar havendo nenhum prejuízo em relação à qualidade cognitiva dos usuários. Mesmo assim, um estudo poderia ser feito em busca de potenciais riscos levando-se em conta o consumo de vitamina A.

## 5 CONCLUSÃO

Concluimos nosso texto salientando que, dependendo do tipo de agente tóxico (ou potencialmente tóxico) e do tempo de exposição a ele, efeitos que não estão ligados ao histórico genético do indivíduo afetado podem surgir, levando a patologias crônicas, progressivas e sem cura, conforme mencionado acima. Podem ser citados como agentes tóxicos os componentes do cigarro, etanol em grandes concentrações, poluentes em geral. Dentre os potencialmente tóxicos estão aqueles que são ingeridos como alimentos ou como fármacos, por exemplo, como as vitaminas em geral.

Nossa pesquisa, portanto, focará a investigação acerca do impacto tanto nervoso quanto periférico resultante da exposição do organismo mamífero a diferentes agentes tóxicos ou potencialmente tóxicos aos quais estejamos constantemente expostos. Assim, será realizada uma abordagem bioquímica e neuroquímica quanto aquela envolvendo o impacto disso sobre o ambiente.

## REFERÊNCIAS

AITLHADJ, L., et al. Environmental exposure, obesity, and Parkinson's disease: lessons from fat and old worms. **Environmental Health Perspective**, v. 119, p. 20-28, 2011.

BHATT, D. H.; ZHANG, S.; GAN, W.-B. Dendritic spine dynamics. **Annual Reviews in Physiology**, v. 71, p. 261-282, 2009.

BYRNE, A.; HNATKO, G. Depression associated with isotretinoin therapy. **Canadian Journal of Psychiatry** v. 40, p. 567, 1995.

CRANDALL, J. et al. 13-*cis*-retinoic acid suppresses hippocampal cell division and hippocampal-dependent learning in mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.** v. 101, p. 5111-5116, 2004.

DAUER, W.; PRZEDBORSKI, S. Parkinson's disease: mechanisms and models. **Neuron**, v. 39, p. 889-909, 2003.

OLIVEIRA, M. R. de; MOREIRA, J.C.F. Acute and chronic vitamin A supplementation at therapeutic doses induces oxidative stress to submitochondrial particles isolated from cerebral cortex and cerebellum of adult rats. **Toxicology Letters** v. 173, p. 145-150, 2007.

OLIVEIRA, M. R. de; et al. Vitamin A supplementation induces a prooxidative state in the striatum and impairs locomotory and exploratory activity of adult rats. **Brain Research** v. 1169, p. 112-119, 2007a.

OLIVEIRA, M.R. de, et al. Oxidative stress in the hippocampus, anxiety-like behavior and decreased locomotory and exploratory activity of adult rats: effects of sub acute vitamin A supplementation at therapeutic doses. **Neurotoxicology** v. 28, p. 1191-1199, 2007b.

OLIVEIRA M. R. de, et al. Therapeutic vitamin A doses increase the levels of markers of oxidative insult in substantia nigra and decrease locomotory and exploratory activity in rats after acute and chronic supplementation. **Neurochemical Research** v. 33, p. 378-383, 2008.

OLIVEIRA, M. R. de, et al. Evaluation of the effects of vitamin A supplementation on adult rat substantia nigra and striatum redox and bioenergetics states: mitochondrial impairment, increased 3-nitrotyrosine and alpha-synuclein, but decreased D2 receptor contents. **Progress in Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry** v. 33, p. 353-362, 2009a.

OLIVEIRA, M. R. de, et al. Vitamin A supplementation at clinical doses induces a dysfunction in the redox and bioenergetics states, but did change neither caspases activities nor TNF-alpha levels in the frontal cortex of adult Wistar rats. **Journal of Psychiatric Research** v. 43, p. 754-762, 2009.

HALLIWELL, B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? **Journal of Neurochemistry** v. 97, p. 1634-1658, 2006.

HARRISON, P.J. The neuropathology of primary mood disorder. **Brain** v. 125, p. 1428-1449, 2002.

HENGARTNER, M. O. The biochemistry of apoptosis. **Nature** v. 401, p. 770-776, 2000.

KANTARI, C.; WALCZAK, H. Caspase-8 and Bid: Caught in the between death receptors and mitochondria. **Biochimica et Biophysica Acta** v. 18193, p. 558-563, 2010.

LEIBENLUFT, E. Severe mood dysregulation, irritability, and the diagnostic boundaries of bipolar disorder in youths. **American Journal of Psychiatry** v. 168, p. 129-142, 2011.

MATTSON, M. P.; KELLER, J. N.; BEGLEY, J. G. Evidence for synaptic apoptosis. **Experimental Neurology** v. 153, p. 35-48, 1998.

MORGANTE, L., et al. Parkinson disease survival: a population-based study. **Archives of Neurology**, v. 57, p. 507-512, 2000.

SALE, A.; BERARDI, N.; MAFFEI, L. Enrich the environment to empower the brain. **Trends in Neurosciences** v. 32, p. 233-239, 2009.

THOMAS, B.; BEAL, M. F. Parkinson's disease. **Human Molecular Genetics** v. 16, p. R183-R194, 2007.

VIDEBECH, P.; RAVNKILDE, B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. **American Journal of Psychiatry** v. 161, p. 1957-1966, 2004.