

Atividade do gene LRRK2 na Doença de Parkinson: uma revisão de literatura

*Gene LRRK2 activity in Parkinson's Disease:
a literature review*

*Actividad del gen LRRK2 en la enfermedad de Parkinson:
una revisión de la literatura*

Rita de Cássia Silva de Oliveira¹, Isabela de Nazaré Tavares Cardoso Souza², Murilo dos Santos Souza³, Pablo Rodrigues Nunes de Souza⁴

1.Farmacêutica-Bioquímica, Doutora em Ciências Farmacêuticas (USP), Professora Adjunta do curso de Medicina, Departamento de Morfologia e Ciências Fisiológicas, Universidade do Estado do Pará (UEPA), Centro de Ciências Biológicas e da Saúde II (CCBS II). Belém-PA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-3835-1183>

2.Discente de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA), Centro de Ciências Biológicas e da Saúde II (CCBS II). Belém-PA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0158-404X>

3.Discente de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA), Centro de Ciências Biológicas e da Saúde II (CCBS II). Belém-PA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5279-1428>

4.Discente de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA), Centro de Ciências Biológicas e da Saúde II (CCBS II). Belém-PA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4496-9369>

Resumo

Introdução. A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio neurodegenerativo com alta prevalência entre idosos, sua principal causa corresponde à degeneração dos neurônios dopaminérgicos da substância negra pelo acúmulo de alfa-sinucleína intracelular, comprometendo a via nigroestriatal. A DP se relaciona à intensificação da atividade das quinases, promovida pelo gene Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2), o que acarreta a agregação e a dispersão da toxicidade da alfa-sinucleína. **Método.** Revisão narrativa de literatura, na qual foram ponderados artigos nas bases de dados *PubMed*, *Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS)* e *Scientific Electronic Library Online (SCIELO)*, utilizando-se descritores e operadores booleanos ordenados da seguinte forma: "(alpha-synuclein protein) AND (LRRK2 gene) AND (parkinson's disease)". **Resultados.** O gene LRRK2 está envolvido em diversas vias celulares que, uma vez mutadas, podem maximizar as chances de desenvolvimento da DP esporádica e familiar. Conforme estudos *in vitro* e *in vivo*, as distintas mutações do gene LRRK2 estão relacionadas com a intensificação no acúmulo de alfa-sinucleína, o aumento de sua toxicidade intraneuronal e o desequilíbrio da homeostase proteica. **Conclusão.** Mutações nos domínios das quinases e da GTPase da proteína podem ocasionar o aparecimento da DP. Apesar de ser um consenso o papel do gene LRRK2 no desenvolvimento do distúrbio neurodegenerativo, os processos pelos quais isso ocorre ainda não estão completamente esclarecidos.

Unitermos. Parkinson; alfa-sinucleína; gene

Abstract

Introduction. Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder that is highly prevalent among the elderly. Its main cause is the degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra due to the intracellular accumulation of alpha-synuclein, which compromises the nigrostriatal system. PD is associated with the intensification of kinase activity by the Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) gene, resulting in the aggregation and dispersion of alpha-synuclein, which leads to toxicity. **Method.** This is a narrative literature review that searched for articles in the *PubMed*, *Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS)*, and *Scientific Electronic Library Online (SCIELO)* databases. The search was conducted by combining the following descriptors and Boolean operators: "alpha-synuclein protein" AND "LRRK2 gene" AND "Parkinson's disease". **Results.** The LRRK2 gene is involved in several cellular pathways, and when mutated, it can increase the likelihood of both familial

and sporadic PD development. In vivo and in vitro studies have shown that various LRRK2 gene mutations are associated with increased accumulation of alpha-synuclein, heightened intraneuronal toxicity, and imbalances in protein homeostasis. **Conclusion:** Mutations in the kinases and GTPase domains have been shown to cause the occurrence of PD. While there is a consensus that the LRRK2 gene plays a role in the development of neurodegenerative disorders, the mechanisms by which this occurs are not yet fully understood.

Keywords. Parkinson's disease; alpha synuclein; gene

Resumen

Introducción. La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo con alta prevalencia entre los adultos mayores, su principal causa corresponde a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra por la acumulación de alfa-sinucleína intracelular, comprometiendo la vía nigroestriatal. La EP está relacionada con la mejora de la actividad quinasa, promovida por el gen Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2), que conduce a la agregación y dispersión de la toxicidad de la alfa-sinucleína. **Método.** Revisión narrativa de la literatura, en la que se consideraron artículos de las bases de datos *PubMed*, *Latin American Literature in Health Sciences (LILACS)* y *Scientific Electronic Library Online (SCIELO)*, utilizando descriptores y operadores booleanos ordenados de la siguiente manera: "(alfa -proteína sinucleína) AND (gen LRRK2) AND (enfermedad de parkinson)". **Resultados.** El gen LRRK2 está implicado en varias vías celulares que, una vez mutadas, pueden maximizar las posibilidades de desarrollar la enfermedad. EP esporádica y familiar. Según estudios in vitro e in vivo, las diferentes mutaciones del gen LRRK2 están relacionadas con el aumento de la acumulación de alfa-sinucleína, el aumento de su toxicidad intraneuronal y el desequilibrio de la homeostasis proteica. **Conclusión.** Las mutaciones en los dominios quinasa y GTPasa de la proteína pueden provocar la aparición de la EP. A pesar del consenso sobre el papel del gen LRRK2 en el desarrollo del trastorno neurodegenerativo, los procesos por los que esto ocurre aún no se conocen por completo.

Palabras clave. Parkinson; alfa-sinucleína; gen

Trabalho realizado na Centro de Ciências Biológicas e da Saúde II (CCBS II) – Universidade do Estado do Pará (UEPA). Belém-PA, Brasil

Conflito de interesse: não

Recebido em: 17/06/2023

Aceito em: 05/10/2023

Endereço de correspondência: Isabela de Nazaré Tavares Cardoso Souza. E-mail: isabelasouza.med@gmail.com

INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, ficando atrás apenas da doença de Alzheimer. É caracterizada como um distúrbio neurodegenerativo que atualmente atinge cerca de 2% a 3% da população, sendo principalmente idosos acima de 65 anos. Essa doença manifesta-se de forma progressiva e predominantemente motora, apresentando as manifestações do parkinsonismo, como bradicinesia, rigidez, tremor de repouso e instabilidade postural, não estando presente

obrigatoriamente todas essas manifestações clínicas nos pacientes. Além disso, apresenta também alterações não motoras, como os distúrbios cognitivos, psiquiátricos e autonômicos, a exemplo da hiposmia, fadiga e constipação intestinal¹.

Atualmente, apesar da DP apresentar diversas combinações entre medicamentos e até mesmo intervenções cirúrgicas como forma de tratamento, trata-se de uma doença sem cura, na qual o manejo consiste em retardar a progressão da doença². Sua principal causa ocorre em razão do acúmulo de alfa-sinucleína intracelular, o que leva à neurodegeneração dos neurônios dopaminérgicos da parte compacta da substância negra, comprometendo a via nigroestriatal e a falta ou diminuição da dopamina (DA), a partir do comprometimento dessa via, afeta drasticamente os movimentos³.

A alfa-sinucleína é uma proteína de ação pré-sináptica, sendo a protagonista na fisiopatologia da DP, uma vez que alterações em sua estrutura molecular facilitam a sua agregação e o seu acúmulo em uma forma insolúvel nos neurônios dopaminérgicos, promovendo dessa forma, lesões nas organelas e no sistema celular que podem levar à morte dos neurônios⁴.

Nesse aspecto, a DP apresenta uma etiologia predominantemente idiopática, ou seja, são necessários mais estudos para identificar sua exata origem. Uma pequena porcentagem da DP apresenta origem familiar e está ligada a mutações em diversos genes, como α -

sinucleína (SNCA), quinase putativa induzida por PTEN 1 (PINK1), Parkin (PRKN), glucocerebrosidase (GBA), DJ-1, VPS35 e principalmente Leucine-Rich Repeat Kinase 2 quinase de repetição rica em leucina 2 (LRRK2)⁵.

O gene LRRK2 é responsável por promover a formação da proteína quinase também chamada de LRRK2, essa proteína participa da degradação da alfa-sinucleína. Dessa forma, mutações no gene LRRK2 está sendo associadas à depuração prejudicada da alfa-sinucleína nos neurônios, ou seja, intensificando o acúmulo dessa proteína no tecido neuronal e, por consequência, desencadeando os efeitos tóxicos da alfa-sinucleína⁶.

Com isso, o propósito geral deste trabalho é buscar, na literatura, informações sobre a atividade do gene LRRK2 e quais seriam suas implicações para a fisiopatologia e tratamento da doença de Parkinson.

MÉTODOS

O estudo se trata de uma revisão narrativa de literatura, realizada no período de 23/10 a 24/10 do ano de 2022. A escolha por uma Revisão Narrativa de Literatura se baseia na existência de uma longevidade de estudos sobre o tema proposto, sendo o objetivo deste presente artigo compilar as informações mais relevantes. Desta forma, foram ponderados artigos nacionais e internacionais publicados nos últimos 5 anos, ou seja, entre 2018 e 2022, e disponíveis nas bases de dados *PubMed (US National Library of Medicine, Bethesda, MD)*, *Literatura Latino-Americana em*

Ciências da Saúde (LILACS) e *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO).

As buscas foram realizadas utilizando-se os seguintes descritores e operadores booleanos em inglês: "(alpha-synuclein protein) AND (LRRK2 gene) AND (parkinson's disease)" na PubMed e SCIELO. Já na LILACS, esses operadores booleanos foram traduzidos e inseridos da seguinte forma: (proteína alfa-sinucleína) AND (gene LRRK2) AND (doença de parkinson). Em todas as bases de dados, utilizou-se refinamento de artigos baseado em filtros de artigos publicados em cinco anos e disponíveis em sua integralidade como textos gratuitos. Assim, os critérios de inclusão foram: artigos gratuitos e condizentes com o tema publicados em 5 anos; e o de exclusão abrangeu apenas fuga ao tema ou ao período de publicação pré-determinado e artigos que não fossem em inglês ou português.

Para realizar a coleta e análise dos dados, três revisores foram necessários. A dinâmica de leitura ocorreu de forma que os aplicadores utilizaram os mesmos critérios de inclusão e exclusão de artigos e realizaram suas funções de forma independente. Inicialmente, os artigos foram selecionados pela leitura do título e resumo. Em caso de seleção desses estudos, realizava-se a leitura em sua integralidade. Após essa seleção, para reforçar a relevância dos resultados analisados, os revisores trocaram os artigos entre si, e, assim, chegaram às mesmas conclusões.

O presente trabalho se apresenta com uma revisão sistemática de literatura, não envolvendo coleta de dados

com seres humanos, e não havendo a necessidade de passar por comitê de ética em pesquisa.

RESULTADOS

Entre os 404 artigos encontrados na busca, 63 foram condizentes com o tema, dos quais, após leitura crítica, foram selecionados 12³⁻¹⁴ para compor este resumo. A relação dos artigos selecionados está descrita na Tabela 1.

Tabela 1. Artigos selecionados.

AUTORES	TÍTULO	MÉTODO	OBJETIVO	CONCLUSÃO
Jeong 2020 ⁵	Pathological Functions of LRRK2 in Parkinson's Disease	Revisão de literatura	Esclarecer os possíveis mecanismos que levam à neurodegeneração a partir da mutação do gene LRRK2	LRRK2 patogênico pode exacerbar a neurotoxicidade mediada por α -sinucleína e foi sugerido que LRRK2 interage com α -sinucleína intraneuronal
O'Hara 2020 ⁷	LRRK2 and α -Synuclein: Distinct or Synergistic Players in Parkinson's Disease?	Revisão de literatura	Identificar a relação entre o gene LRRK2 e a α -sinucleína na patogênese do parkinson	Evidências experimentais substanciais apontam para uma interação entre LRRK2 e α -sinucleína com o LRRK2 mutante acelerando a progressão da neurodegeneração mediada por α -sinucleína.
Albanesa 2022 ⁸	Modeling Parkinson's disease in LRRK2 mice: focus on synaptic dysfunction and the autophagy-lysosomal pathway.	Revisão de Literatura	Identificar o papel dos mutantes LRRK2 na regulação da atividade sináptica e da via autofágica-lisossomal	Mutantes LRRK2 mostram um comprometimento de formas seletivas de autofagia e função lisossômica, além de perturbar a liberação de glutamato
Majnoun 2020 ⁹	CSF total and oligomeric α -Synuclein along with TNF- α as risk biomarkers for Parkinson's disease: a study in LRRK2 mutation carriers.	Ensaio randomizado	Identificar biomarcadores de risco de DP no LCR em indivíduos portadores da mutação LRRK2	Foram encontrados níveis mais baixos de t- α -syn no líquido, o- α -syn e TNF- α mais altos em portadores assintomáticos da mutação LRRK2
Chen 2018 ¹⁰	LRRK2 gene mutations in the pathophysiology of the ROCO domain and therapeutic targets for Parkinson's disease: a review.	Revisão de Literatura	Compilar informações acerca da função celular e fisiopatologia das mutações do domínio ROCO RLRK2 na DP e a perspectiva das abordagens terapêuticas	Identificou-se que o gene LRRK2 age como uma GTPase e atua aumentando a atividade da quinase e causando morte celular neuronal
Mancini 2020 ¹¹	From Synaptic Dysfunction to Neuroprotective Strategies in Genetic Parkinson's Disease: Lessons From LRRK2.	Revisão de Literatura	Identificar evidências que apontam para a modulação LRRK2-dependente da transmissão sináptica estriatal, atividade mitocondrial e agregação α -syn	A mutação LRRK2 influencia na transmissão sináptica estriatal de forma dependente da idade, o que ocorre por meio da regulação da liberação de vesículas pré-sinápticas e da atividade de receptores pós-sinápticos, o que compromete a rede dos gânglios da base durante o curso da DP

Tabela 1 (cont.). Artigos selecionados.

AUTORES	TÍTULO	MÉTODO	OBJETIVO	CONCLUSÃO
Lee 2019 ¹²	Parkinson's disease-associated LRRK2-G2019S mutant acts through regulation of SERCA activity to control ER stress in astrocytes	Revisão de Literatura	Comprovar que o gene LRRK2-G2019S acelera o estresse ER, sugerindo uma base molecular para a patogênese da DP em pacientes que abrigam esse mutante	O Gene LRRK2-GS atua na inativação da SERCA para desencadear o estresse do RE em astrofotografia cerebrais, causando morte celular. Esse estresse é um mecanismo potencial que causa doenças neurológicas graves
Nguyen 2018 ¹³	LRRK2 phosphorylation of auxilin mediates synaptic defects in dopaminergic neurons from patients with Parkinson's disease	Revisão de Literatura	Destacar a importância da dissecação mecanicista de formas genéticas da doença de Parkinson para identificar vias e alvos convergentes para intervenção terapêutica	A quinase LRRK2 regula o estado de fosforilação da auxilina, o que se associa a formas juvenis e precoces de Parkinson. Seus efeitos podem contribuir para toxicidade e contribuir para o processo de neurodegeneração dopaminérgica na doença de Parkinson
Sarkar 2021 ⁴	Oligomerization of Lrrk controls actin severing and α -synuclein neurotoxicity in vivo	Ensaio randomizado	Combinar a análise genética da toxicidade associada ao gene LRRK2 em um modelo penetrante de Drosophila de neurotoxicidade α -sinucleína humana com análises bioquímicas em neurônios humanos e modelos transgênicos de camundongos	Foi observado que o LRRK e α -sinucleína interagem para promovendo degeneração neuronal, por meio dos efeitos convergentes sobre o citoesqueleto de actina. Além da disfunção da mitocôndria
Pérez-Carrión 2022 ³	LRRK2 and Proteostasis in Parkinson's Disease	Revisão de literatura	Descrever as principais mutações patológicas da LRRK2 que contribuem para a doença de Parkinson e as diferentes estratégias celulares e terapêuticas concebidas para corrigir a homeostase da LRRK	Foi descrito os mecanismos de controle que regulam o dobramento e a agregação do LRRK2, além de abordar as alternativas para retardar a neurodegeneração na DP por meio do controle do gene LRRK2
Streubel-Gallasch 2021 ⁶	Parkinson's Disease-Associated LRRK2 Interferes with Astrocyte-Mediated Alpha-Synuclein Clearance	Revisão de literatura	Comparar a capacidade de astrócitos e astrócitos do tipo selvagem portadores da mutação G2019S ligada à DP em LRRK2 de ingerir e degradar α -syn fibrilares	Foi observado que astrócitos portadores de mutações em LRRK2 exibiram uma reduzida capacidade de degradar a alfa-sinucleína. Ademais, foi observado que a redução da captura de alfa-sinucleína nos astrócitos está ligada à perda de função da anexina A2. Tais achados, sugerem que LRRK2 nos astrócitos contribuem para a depuração de agregados extracelulares de alfa-sinucleína
Bieri 2019 ¹⁴	LRRK2 modifies α -syn pathology and spread in mouse models and human neurons	Ensaio randomizado	Realizar uma triagem genética direcionada a genes de risco associados à DP e ao parkinsonismo para modificadores da agregação α -syn, usando um ensaio de indução de fibrila pré-formada (PFF) de α -syn	Foi observado que quando a expressão dos genes LRRK2 e Gba estão reduzidas, ocorre a modulação da agregação de α -syn em neurônios primários de camundongos. No entanto, ocorreu um aumento da agregação de α -syn nos neuronios de camundongos que expressam a mutação LRRK2 G2019S ligada à PD. Além disso, foi observada também que o que os camundongos modificados com o gene LRRK2 G2019S, apresentavam maior agregação de α -syn e degeneração de neurônios dopaminérgicos

DISCUSSÃO

A DP é uma condição multifatorial, que pode ser influenciada por fatores ambientais, genéticos e estocásticos. Várias variantes genéticas do gene LRRK2 foram identificadas, e várias mutações foram vistas como patogênicas^{5,15}. O gene LRRK2 atua por meio da inativação do retículo sarco/ endoplasmático Ca^{2+} -ATPase, do inglês *Sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase* (SERCA) para promover o estresse do retículo endoplasmático dos astrócitos cerebrais, células mais numerosas no sistema nervoso central⁶, causando o acúmulo de alfa-sinucleína e provocando morte celular. A Proteína SERCA2 ou ATP2A2 age regulando o transporte de Ca^{2+} através da membrana do retículo endoplasmático, em interação direta com esse gene, o SERCA é inativado, causando interrupção de sua função e, conseqüente, depleção de Ca^{2+} do RE. Sem a adequada eficiência da SERCA, ocorre um desequilíbrio entre a capacidade de processar proteínas desdobradas e a quantidade acumulada existente, levando à apoptose mediada pelo estresse de RE¹².

Outro defeito atribuído à mutação do LRRK2-GS corresponde à formação de Membranas Associadas à Mitocôndria (MAMs). Essa condição gera sobrecarga de Ca^{2+} nas mitocôndrias, gerando disfunção mitocondrial. A sobrecarga de Ca^{2+} nessa organela pode causar morte celular. Somado a isso, ocorre a inibição da autofagia pelo LRRK2 mutante desencadeando disfunção do RE. Esse prejuízo celular contribui para o aumento da alfa-sinucleína,

auxiliando na pressão exacerbada ao RE¹². A exacerbação da agregação de alfa-sinucleína pode ser associada à degeneração de neurônios dopaminérgicos, distúrbios neuroinflamatórios e comportamentais¹⁴.

Além disso, estudos como o de Bieri 2019¹⁴, identificaram um aumento crescente no número de neurônios dopaminérgicos com inclusões de alfa-sinucleína. Contudo, esse gene também pode ser associado à transmissão sináptica estriatal defeituosa, que ocorre em razão da desregulamentação da liberação de vesículas pré-sinápticas e da atividade dos receptores pós-sinápticos, gerando o comprometimento da rede dos núcleos da base¹¹.

Nesse aspecto, a desregulação do fluxo de Ca²⁺ através da inativação da SERCA e o processo de autofagia estão relacionados com inúmeras doenças neurológicas, porém, infelizmente, a fisiopatologia ainda não está totalmente compreendida¹². O que se sabe, atualmente, é que o gene LRRK2 é identificado como um fator intensificador envolvido em diversas vias celulares que, uma vez mutadas, podem maximizar as chances de desenvolvimento da DP esporádica e familiar⁵. A DP familiar é associada a um fenótipo de agregação mais precoce e grave¹⁴. Entende-se, portanto, que o gene LRRK2 mutante é atribuído à causa genética, por ser uma proteína patogênica¹¹, que causa morte celular neuronal¹⁰, e agrega à ciência por representar um alvo molecular para estratégias que combatem a α -sinucleinopatia progressiva e o comprometimento mitocondrial que caracteriza a DP¹¹.

No estudo de Sarkar 2021⁴ foi demonstrada a relação entre a alfa-sinucleína e LRRK2 e seus efeitos sobre o citoesqueleto de actina, estando estritamente relacionados à DP. As mutações no gene LRRK2 contribuem para a formação de quinases LRRK de ordem superior in vitro e in vivo. In vivo essas quinases de ordem superior mostraram estar associadas ao aumento da estabilização da actina e por consequência agregação de alfa-sinucleína nos tecidos neuronais. Ademais, foi notado que as funções mitocondriais sofreram alterações morfológicas e funcionais, em razão da localização inadequada da proteína de fissão Drp1⁴.

Além disso, algumas mutações atribuídas a esse gene são associadas ao parkinsonismo atípico de início precoce, as quais são correlacionadas a disfunção e degeneração dos neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo. Esse processo é explicado pela atividade regulatória da quinase LRRK2 em relação ao estado de fosforilação da auxilina, um mediador de endocitose de vesícula sináptica, do inglês *Synapt Vesicle Endocytosis (SVE)*, ligado a formas juvenis e precoces de parkinsonismo atípico, o que gera SVE interrompido em neurônios dopaminérgicos de pacientes que possuem o gene LRRK2 mutante. Ademais, esse processo contribui para a toxicidade mediada por DA e conduz a neurodegeneração dopaminérgica no Parkinson ligado à LRRK2¹³.

Ressalta-se, além disso, que o risco de desenvolvimento de DP é quase 10 vezes maior quando correlacionado com a mutação G2019S, presente no gene LRRK2. Contudo, não há diferenciação do mecanismo

patogênico ou fenótipo que explique o efeito dominante atribuído a esta mutação¹⁵. Outro estudo demonstrou que o gene LRRK2 mutado está relacionado com o aumento da agregação de alfa-sinucleína, além de exacerbar a neurotoxicidade da proteína em neurônios. Ademais, é descrito que LRRK2 desempenha um papel na regulação da transmissão célula a célula de α -sinucleína. Desse modo, sua mutação desregula essa transmissão⁹.

Além dos resultados *in vitro*, estudos *in vivo* têm demonstrado, em ensaios com camundongos, que uma mutação específica, a LRRK2 G2019S, aumenta significativamente a agregação da proteína α -sinucleína em seus neurônios primários¹⁴. Essas evidências fornecem uma compreensão mais aprofundada dos mecanismos patogênicos subjacentes à DP, destacando a importância do gene LRRK2 e suas mutações na patogênese da doença. Ademais, um segundo estudo realizado com camundongos geneticamente modificados revelou que a marcha e a base de suporte foram consideravelmente prejudicadas ($p < 0,01$), sugerindo que o gene LRRK2 intensifica ou promove a DP^{9,14}.

Segundo o estudo de Pérez-Carrión 2022³, a DP está relacionada aos mecanismos celulares que promovem a homeostase entre as proteínas. Sendo assim, a mutação no gene LRRK2 apresenta relação de desequilíbrio entre as proteínas, isso porque as vias de controle são desestabilizadas, a exemplo as vias das chaperonas moleculares e o de clareamento, como o UPS (sistema ubiquitina-proteassoma) e o ALP (via autofágico-

lisossômica). Além disso, de acordo com o estudo, a relação de desequilíbrio na homeostase LRRK2 promovida por diversas mutações contribuem para a disseminação e acúmulo de alfa-sinucleína, sendo a relação mais feita por outros estudos³.

Assim, vale enfatizar, que os mecanismos padronizados da depuração da alfa-sinucleína podem contribuir para o processo de agregação e estagnação dessa proteína no espaço extracelular. Esse processo se torna prejudicial, pois aumenta a toxicidade e causa neurodegeneração. Com base no exposto, novas medidas terapêuticas embasadas no processo de restauração e aumento da depuração fagocítica de alfa-sinucleína mediada por astrócitos têm sido pesquisadas e implementadas⁶.

Portanto, esse gene representa um dos alvos mais promissores para uma terapia neuroprotetora que minimizaria os múltiplos processos patogênicos subjacentes ao desenvolvimento da DP¹¹. Diante desse contexto, observou-se que uma das principais propostas farmacológicas para controle da DP, atualmente, seria a classe de inibidores seletivos para a quinase LRRK2 que agissem de forma central, evitando seus efeitos colaterais em outros órgãos periféricos não-alvos¹⁴.

CONCLUSÃO

A DP, uma condição multifatorial, possui como um dos principais fatores intensificadores, o gene LRRK2 mutante em suas formas patogênicas. Esse gene possui inúmeras

formas de ação prejudiciais ao sistema nervoso, provocando, independente do fenótipo ou mecanismo patogênico, a morte celular neuronal e ocasionando o processo de neurodegeneração. Assim, o gene LRRK2 é considerado um potencial agente causal da DP e de maximização das chances de desenvolvimento da DP esporádica, precoce e familiar, mesmo que a fisiopatologia desta doença não esteja completamente elucidada. Dessa forma, estudos acerca das propostas terapêuticas para controle da doença de Parkinson correspondem a classe de inibidores seletivos para quinase LRRK2 com efeito central e sem efeitos adversos para órgãos periféricos ou ao processo de restauração e aumento da depuração fagocítica da alfa-sinucleína mediada por astrócitos.

REFERÊNCIAS

1. Brasil Neto JP, Takayanagui O. Tratado de neurologia: da academia brasileira de neurologia. Rio de Janeiro: Elsevier; 2013.
2. Campbell WW. O Exame Neurológico. 7^a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014.
3. Pérez-Carrión MD, Posadas I, Solera J, Ceña V. LRRK2 and Proteostasis in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* 2022;23:6808. <https://doi.org/10.3390/ijms23126808>
4. Sarkar S, Bardai F, Olsen AL, Lohr KM, Zhang Y-Y, Feany MB. Oligomerization of Lrrk controls actin severing and α -synuclein neurotoxicity in vivo. *Mol Neurodegener* 2021;16:1525. <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00454-3>
5. Jeong GR, Lee BD. Pathological Functions of LRRK2 in Parkinson's Disease. *Cells* 2020;12:1903. <https://doi.org/10.3390/cells9122565>
6. Streubel-Gallasch L, Giusti V, Sandre M, Tessari I, Plotegher N, Giusto E, *et al*. Parkinson's Disease-Associated LRRK2 Interferes with Astrocyte-Mediated Alpha-Synuclein Clearance. *Mol Neurobiol* 2021;58:3119-40. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02327-8>
7. O'hara DM, Pawar G, Kalia SK, Kalia LV. LRRK2 and α -synuclein: distinct or synergistic players in Parkinson's disease? *Front Neurosci* 2020;14:577. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00577>
8. Albanese F, Domenicale C, Volta M, Morari M. Modeling Parkinson's disease in LRRK2 mice: focus on synaptic dysfunction and the

- autophagy-lysosomal pathway. *Biochem Soc Trans* 2022;50:621-32. <https://doi.org/10.1042/BST20211288>
- 9.Majbour NK, Aasly JO, Hustad E, Thomas MA, Vaikath NN, Elkum N, *et al.* CSF total and oligomeric α -Synuclein along with TNF- α as risk biomarkers for Parkinson's disease: a study in LRRK2 mutation carriers. *Transl Neurodegener* 2020;9:15. <https://doi.org/10.1186/s40035-020-00192-4>
- 10.Chen ML, Wu RM. LRRK2 gene mutations in the pathophysiology of the ROCO domain and therapeutic targets for Parkinson's disease: a review. *J Biomed Sci* 2018;25:21. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0454-0>
- 11.Mancini A, Mazzocchetti P, Sciaccaluga M, Megar A, Bellingacci L, Beccano-Kelly D, *et al.* From Synaptic Dysfunction to Neuroprotective Strategies in Genetic Parkinson's Disease: lessons from Lrrk2. *Front Cell Neurosci* 2020;14:158. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00158>
- 12.Lee JH, Han J-H, Kim H, Park SM, Joe E-H, Jou I. Parkinson's disease-associated LRRK2-G2019S mutant acts through regulation of SERCA activity to control ER stress in astrocytes. *Acta Neuropathol Commun* 2019;7:68. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0716-4>
- 13.Nguyen M, Krainc D. LRRK2 phosphorylation of auxilin mediates synaptic defects in dopaminergic neurons from patients with Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:5576-81. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717590115>
- 14.Bieri G, Brahic M, Bousset L, Couthouis J, Kramer NJ, Ma R, *et al.* LRRK2 modifies α -syn pathology and spread in mouse models and human neurons. *Acta Neuropathol* 2019;137:961-80. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-01995-0>
- 15.Dachsel JC, Farrer MJ. LRRK2 and Parkinson Disease. *Arch Neurol* 2010;67:542-7. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.79>