

O METABOLISMO DE APOLIPOPROTEÍNAS E LIPOPROTEÍNAS NA DOENÇA DE PARKINSON

Andressa Milchareck*; Amanda Stolzenberg Blembeel**; Caroline Dani***; Cláudia Funchal****.

* *Bióloga, Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Biociências e Reabilitação do Centro Universitário Metodista - IPA, Porto Alegre - RS, Brasil.*

** *Biomédica, Técnica do Centro de Pesquisas da Pós-Graduação, Centro Universitário Metodista - IPA, Porto Alegre - RS, Brasil.*

*** *Biomédica, Mestre e Doutora em Biotecnologia pela Universidade de Caxias do Sul, Docente do Programa de Pós-Graduação em Biociências e Reabilitação do Centro Universitário Metodista - IPA, Porto Alegre - RS, Brasil.*

**** *Farmacêutica Bioquímica, Mestre e Doutora em Ciências Biológicas: Bioquímica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Docente do Programa de Pós-Graduação em Biociências e Reabilitação do Centro Universitário Metodista do IPA, Porto Alegre-RS, Brasil.*

*Autor para correspondência e-mail: csfunchal@yahoo.com.br

PALAVRAS-CHAVE

Doenças Neurodegenerativas
Doença de Parkinson
Lipídios
Apolipoproteínas
Lipoproteínas

KEYWORDS

Neurodegenerative Diseases
Parkinson's disease
Lipids
Apolipoproteins
Lipoproteins

RESUMO

Objetivo: Revisar os recentes avanços sobre o estudo do metabolismo de apolipoproteínas e lipoproteínas e sua associação na Doença de Parkinson (DP), a segunda doença neurodegenerativa mais comum que afeta principalmente a população idosa. **Procedimentos metodológicos:** Foi realizada uma revisão literária através de artigos científicos das bases de dados Pubmed, Science Direct, Scopus e Scielo. A seleção dos artigos considerou aqueles mais relevantes de acordo com a abrangência do tema proposto, de forma não sistemática. **Resultados:** Foram selecionados 24 artigos entre 2010 a 2018 que discutiam DP com metabolismo de apolipoproteínas e lipoproteínas, demonstrando uma relação entre os níveis lipoproteínas a apolipoproteínas no cérebro e DP. **Conclusão:** Apolipoproteínas e lipoproteínas podem contribuir como biomarcadores para o desenvolvimento, progressão e diagnóstico de DP, entretanto estudos adicionais são necessários para elucidar os mecanismos envolvidos na associação entre o metabolismo e o risco da doença.

THE APOLIPOPROTEINS AND LIPOPROTEINS METABOLISM IN PARKINSON'S DISEASE

Objective: To review the recent advances in the study of apolipoprotein and lipoprotein metabolism and its association with Parkinson's disease (PD), the second most common neurodegenerative disease, affecting mainly the elderly population. **Method:** A literature review was conducted using scientific articles from Pubmed, Science Direct, Scopus and Scielo databases. The selection of articles considered the most relevant, according to the scope of the proposed theme, in a non-systematic way. Results: 24 articles were selected between 2010 and 2018 that discussed PD with metabolism of apolipoproteins and lipoproteins, demonstrating a relationship between braon lipoprotein and apolipoprotein levels in the brain and PD. **Conclusion:** apolipoproteins and lipoproteins may contribute as biomarkers for the development, progression and diagnosis of PD, however additional studies are necessary to elucidate the mechanisms involved in the association between metabolism and disease risk.

Recebido em: 10/05/2020

Aprovação final em: 22/06/2020

DOI: <https://doi.org/10.25061/2527-2675/ReBraM/2020.v23i3.714>

INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento é um fenômeno global, recebendo cada vez mais destaque, uma vez, que esta parcela da população vem crescendo rapidamente, quando comparado a qualquer outra faixa etária. No Brasil esse processo vem aumentando em um ritmo acelerado. Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) demonstram que o número de pessoas com 65 anos ou mais no ano de 2000 era de 5,9%, aumentando para 7,4% em 2010 (IBGE, 2010). A Organização Mundial da Saúde (OMS) prevê que até 2025, o Brasil será o sexto país do mundo, com o maior número de idosos. A tendência de envelhecimento da população é reflexo inversamente proporcional do menor crescimento populacional aliado a menores taxas de fecundidade e mortalidade da população idosa (GUERRA; CALDAS, 2010).

O envelhecimento natural da população idosa traz importantes alterações, quanto ao equilíbrio fisiológico do corpo, deixando a saúde frágil e impactando, principalmente, no aumento de doenças crônicas, de cunho degenerativo, como a Doença de Parkinson (DP). Uma doença progressiva do Sistema Nervoso Central (SNC), que possui maior incidência na população idosa acima de 65 anos (PETERNELLA; MARCON, 2009). A prevalência na população mundial é cerca de 2-3% nos indivíduos com idade acima dos 65 anos, aumentando para 4-5% na população com mais de 85 anos de idade (WEINTRAUB; COMELLA; HORN, 2008).

Descrita pela primeira vez em 1817 pelo inglês James Parkinson, no qual referiu os principais sintomas da doença que leva seu nome (GOETZ, 2011), a DP apresenta uma etiologia ainda desconhecida, associada a um conjunto de fatores, genéticos, ambientais e de estresse oxidativo (PEREIRA; GARRETT, 2010). A DP é caracterizada pela perda de neurônios dopaminérgicos no cérebro, acometendo os núcleos da base, os quais são responsáveis pelo controle do movimento e da postura. Ocorre a degeneração das células dopaminérgicas da substância nigra, com conseqüente diminuição da concentração de dopamina na Via Nigroestriatal, originando os distúrbios motores (MOORE et al., 2005; NIEUWBOER; ROCHESTER; JONES, 2008). Além da perda neuronal, há a presença de agregados anormais de proteínas, corpos de Lewy, sendo compostos principalmente de filamentos da α -sinucleína (α -Syn), nos neurônios remanescentes (LASHKARI et al., 2016). A α -Syn está envolvida na regulação dos níveis de dopamina e, portanto, está relacionado à deficiência de dopamina na DP, tornando-se um achado importante para caracterização neuropatológica da doença (SHULTS, 2006).

A precisão do diagnóstico clínico da DP ainda é relativamente baixa e estudos têm salientando que cerca de 8 a 25% dos casos são diagnosticados erroneamente, isto é em parte devido à sobreposição de sintomas associados com outras doenças neurodegenerativas (SCHRAG; BEN-SHLOMO; QUINN, 2002). Entretanto, o diagnóstico da doença é estabelecido a partir dos sintomas clínicos, os principais são bradicinesia (lentidão de movimento), tremor de repouso (que desaparece durante o sono), rigidez muscular (resistência do membro a movimentos passivos, como flexão, extensão e rotação ao redor de uma articulação) e instabilidade postural (dificuldade de iniciar o movimento voluntário e distúrbios da marcha), que ocorre no estágio tardio da DP como resultado da redução dos reflexos posturais (MARTÍNEZ-MARTÍN et al., 2015; CAROD-ARTAL; VARGAS; MARTINEZ-MARTIN, 2007; BACH et al., 2011; MAGRINELLI et al., 2016; JANKOVIC, 2008).

Visto que o intuito do tratamento em indivíduos com doenças crônicas como a DP visa a manutenção da qualidade de vida, o conhecimento do bem-estar físico, emocional, funcional e social é fundamental aperfeiçoar o planejamento das intervenções terapêuticas direcionadas a esses pacientes (FILIPPIN et al., 2014), que devem ser adaptados de acordo com o tempo de evolução da doença e o tipo de sintomas envolvidos (MEISSNER et al., 2011). Os tratamentos disponíveis para a DP têm efeito apenas sintomático. Um dos principais tratamentos para os sintomas motores da DP é a reposição de dopamina, com a utilização do fármaco levodopa (FERREIRA et al., 2013).

A levodopa é um precursor metabólico da dopamina que visa restaurar os níveis do neurotransmissor nos núcleos da base (FAHN *et al.*, 2004; POEWE, 2006). Embora o tratamento com levodopa tem demonstrado ser o tratamento farmacológico mais confiável para a DP, o tratamento a longo prazo pode induzir a discinesia, ocorrendo espasmos musculares que interferem nas atividades diárias e interações sociais (CHAPUIS *et al.*, 2005). No entanto é importante considerar que este fármaco também pode apresentar efeitos adversos como náuseas, vômitos, arritmias cardíacas e hipotensão em muitos pacientes, por isso a busca por novas estratégias farmacológicas e não farmacológicas para o tratamento da DP se faz necessária (HUGHES *et al.*, 2002).

Como o diagnóstico clínico da DP é baseado no exame físico e na história clínica do paciente e os sintomas assemelham-se a outros distúrbios neurodegenerativos a detecção da DP antes do aparecimento de manifestações motoras é imprescindível para impactar na expressão da doença (HUGHES *et al.*, 2002). Neste contexto, os avanços no desenvolvimento de biomarcadores para avaliar e antecipar o diagnóstico da DP se tornam imprescindíveis na compreensão e tratamento eficaz da doença (HUGHES *et al.*, 2002; CHAHINE; STERN; CHEN-PLOTKIN, 2014; DELENCLOS *et al.*, 2016).

Estudos anteriores fizeram grandes esforços para procurar biomarcadores clínicos (haptoglobina, transtirretina, fator de complemento H, fibrinogênio, trombina, glutatona S-transferase-Pi e urina), mas nenhum foi definido para diagnóstico de DP ou relacionado com a gravidade da doença. Alguns estudos têm sugerido que lipídios e alterações no metabolismo de lipoproteínas podem contribuir para o desenvolvimento e progressão de doenças neurodegenerativas, como a DP (SINGH *et al.*, 2014).

Sendo assim, as lipoproteínas são compostas por lipídios e proteínas denominadas apoproteínas e permitem a solubilização e o transporte dos lipídios no meio aquoso (sangue). Assim, os lipídeos que são compostos extremamente apolares são transportados associados à proteínas, formando complexos, chamados de lipoproteínas. A estrutura básica das lipoproteínas é idêntica, variando somente de tamanho e proporção entre os seus componentes. Os constituintes lipídicos que fazem parte das lipoproteínas são: colesterol e seus ésteres, triglicerídeos, ácidos graxos e fosfolipídios (NELSON; COX, 2014).

As apoproteínas tem natureza hidrofílica, promovendo um aumento de solubilidade das lipoproteínas, sendo as principais: Apo A, Apo B100, Apo B48, Apo CI, Apo CII e Apo E. A síntese e do catabolismo das lipoproteínas são reguladas, principalmente, pelas apolipoproteínas. Toda partícula de lipoproteína contém uma apolipoproteína (THEENDAKARA *et al.*, 2013). As apolipoproteínas controlam o metabolismo da lipoproteína ligando-se em receptores de membranas específicos e agindo como um cofator para enzimas que participam do metabolismo das lipoproteínas (RBEIRO; SHINTAKU, 2004). As apolipoproteínas são divididas em ApoA1, ApoA2, ApoA4, ApoB, ApoC2, ApoD, ApoE, ApoJ e cada uma delas possui funções distintas e específicas no metabolismo das lipoproteínas. Entre as apolipoproteínas, os níveis de expressão de apoE, apoD e apoJ são mais altos no cérebro, sendo relacionadas também a distúrbios neurodegenerativos, desempenhando papéis importantes na iniciação, progressão e prognóstico (THEENDAKARA *et al.*, 2013).

Portanto, as lipoproteínas, principais transportadores de colesterol, triglicerídeos e ácidos graxos. São partículas anfipáticas globulares divididas em classes que se diferenciam pelo tamanho, densidade e composição. Os quilomícrons são lipoproteínas ricas em triglicerídeos, são responsáveis pelo transporte de lipídios obtidos através da dieta e absorvidos no intestino, ou seja, triglicerídeos provenientes de fonte exógena. As lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) são partículas também ricas em triglicerídeos, mas são formadas no fígado e transportam principalmente os triglicerídeos endógenos. Enquanto as lipoproteínas de baixa densidade (LDL) são ricas em colesterol e são responsáveis pelo transporte de colesterol até os tecidos e células. No entanto, as HDL são formadas no fígado e no intestino, removem o colesterol das células e dos tecidos periféricos para a circulação, promovendo seu retorno até o fígado,

onde ele é eliminado para o intestino pelas vias biliares no chamado transporte reverso do colesterol. Então as lipoproteínas de alta densidade (HDL) são potencialmente anti-inflamatórias. Sendo responsáveis pelo transporte reverso de colesterol, dos tecidos periféricos ao fígado, possuindo uma correlação negativa dos níveis de HDL com doença arterial coronariana. KWITEROVICH, 2000; RBEIRO; SHINTAKU, 2004; NELSON; COX, 2014).

OBJETIVOS

Embora a síntese e o metabolismo das lipoproteínas plasmáticas sejam bem definidos, ainda há muito a ser elucidado sobre o metabolismo de lipoproteínas no cérebro e na patogênese da DP, que é uma desordem complexa, com diferentes subtipos e grande variabilidade em seu curso. Portanto o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre a correlação do metabolismo de lipoproteínas e apolipoproteínas na DP.

MÉTODOS

Este estudo é uma revisão descritiva, constituída por publicações relacionadas ao tema proposto, com significativa relevância, mediante pesquisa online, utilizando as seguintes bases de dados: Pubmed, Science Direct, Scopus e Scielo. Foram utilizados como critério para inclusão artigos escritos em português e inglês disponíveis na íntegra nas modalidades original ou revisão. Foram selecionados para compor esta pesquisa os artigos publicados desde o ano de 2010 até o ano 2018, como critério de exclusão os artigos que não estejam na íntegra e que não se relacionem com as palavras chaves e seus respectivos termos em inglês. As palavras chaves utilizadas para pesquisa foram: metabolismo de lipoproteínas, metabolismo de apolipoproteínas e Doença de Parkinson, encontradas de forma isolada ou combinadas. Essa pesquisa foi realizada em 3 etapas: inicialmente foram analisados os títulos dos artigos encontrados, na segunda fase o resumo dos artigos foi analisado e na etapa final os trabalhos selecionados na etapa anterior foram lidos na íntegra.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A variedade dos termos utilizados na pesquisa permitiu uma abrangência significativa de artigos, obtivemos cerca de 1.509 produções científicas. Após a análise dos títulos e resumos foram incluídos somente artigos sobre o metabolismo de lipoproteínas no cérebro e sua relação com a patogênese da DP e que estivessem na íntegra nas bases de dados. Portanto, foram selecionados 24 artigos para a realização da revisão. Estes estudos estão demonstrados na tabela 1.

Nesta revisão abordamos a possível relação entre o metabolismo de lipoproteínas e apolipoproteínas na patogênese da DP, ambos metabolismos são diferenciados no cérebro em relação ao restante do corpo, em virtude, da interferência da barreira hematoencefálica, tornando o cérebro, um órgão extremamente rico em lipídios, sendo eles essenciais para seu bom funcionamento. Sabe-se que os níveis de apolipoproteínas cerebrais podem ser influenciadas pela idade humana e que polimorfismos do gene tem sido associado a distúrbios neurodegenerativos, estando significativamente alterados em várias doenças cerebrais (ELLIOTT; WEICKERT; GARNER, 2010).

Apesar de muitos genes envolvidos na suscetibilidade para a DP, a ApoE parece ter um papel significativo na DP, visto que ela também está relacionada a muitos distúrbios cerebrais, como Doença de Alzheimer, esclerose múltipla e a doença de Creutzfeldt-Jakob. Desta maneira este gene parece ser um fator de risco para o desenvolvimento da DP (TAMAM *et al.*, 2011).

Tabela 1 - Principais achados do metabolismo de apolipoproteínas e lipoproteínas na Doença de Parkinson.

Resultados
↓ de níveis de ApoEε4 e ↑ de agregação de α-Syn, conferindo ação neurodegenerativa
Polimorfismos do ApoJ podem estar relacionados a distúrbios neurodegenerativos sob uma forma protetora
↓ o acúmulo de α-Syn em camundongos transgênicos por lovastatina
↓ níveis de mediadores pró-inflamatórios e prevenção do acúmulo de α-Syn por estatinas
ApoA1 encontrada com a proteína tetranectina no líquido cefalorraquidiano de pacientes com DP, sugerindo um novo biomarcador
Sobreposição dos níveis de ApoA1 em indivíduos com PD devido a uso de medicações
↓ nos níveis de apoA1 com ↓ HDL e ↓ da homeostase e função do colesterol cerebral
↓ nos níveis de ApoB em pacientes com DP foram consistentes com níveis ↓ de VLDL e ↓ da prevalência de acidente vascular cerebral
↑ dos níveis de ApoD em indivíduos com DP com mais de 65 anos
ApoJ têm papel na prevenção da deposição de α-syn nos corpos de Lewy em pacientes com DP

↓, diminuição; ↑, aumento; DP, Doença de Parkinson; α-syn, α-sinucleína

O gene ApoE é mapeado no cromossomo 19q13.2 (GREGÓRIO *et al.*, 2013), produzido principalmente nos astrócitos, sendo responsável pela manutenção da homeostase do colesterol, não só do plasma, mas também no SNC. O colesterol neural é indispensável para o crescimento neuronal normal, plasticidade da membrana e na neurotransmissão, assim a sua falta pode provocar danos cerebrais. A expressão da ApoE pelos astrócitos permite o transporte de colesterol entre diversas células do cérebro (ZHANG; LIU, 2015). A ApoE também é um componente das lipoproteínas VLDL, HDL e quilomícrons, regulando o transporte de lipídios do plasma e conseqüentemente tem um papel fundamental no metabolismo de triglicerídeos (GREGÓRIO *et al.*, 2013; BALES, 2010). A ApoE do SNC é completamente específica do cérebro, não havendo troca entre ApoE derivada do plasma devido ao limite da barreira hematoencefálica (ACHARIYAR *et al.*, 2016).

Existem três alelos principais do gene ApoE, decorrentes de alterações no DNA, designados como ε2, ε3 e ε4. A isoforma ApoEε2 é mais resistente quanto a desnaturação química, a ApoEε3 é a mais frequente e menos associada a distúrbios e a ApoEε4 tem maior afinidade de ligação com lipídios, possuindo um efeito patológico aumentado em relação as outras isoformas (RAICHLIN; ALEXANDER, 2014). Corroborando com o estudo de Emamzadeh e colaboradores (2016) onde verificou-se o efeito das diferentes formas da ApoE na agregação de α-syn in vitro, utilizando técnicas de tioflavina T e imunoensaio. Os resultados demonstraram que mesmo em baixas concentrações de ApoE, suas isoformas são capazes de aumentar a agregação de α-syn, principalmente a ApoEε4, podendo induzir a neurodegeneração. Em contraste é observado uma diminuição da agregação de α-syn quando há uma concentração mais elevada das isoformas, conferindo uma neuroproteção. Resumindo a agregação de α-Syn é influenciada pela concentração de ApoE (EMAMZADEH *et al.*, 2016).

Os agregados α -Syn nos corpos de Levy são considerados prejudiciais aos neurônios dopaminérgicos no SNC, resultando em morte celular dessas células dopaminérgicas, desempenhando uma importante atuação na patogênese da DP (SCHULZ-SCHAEFFER, 2010). Embora o papel patológico de tais depósitos destas proteínas como causa da neurodegeneração permaneça elusiva, sabe-se que a α -Syn é também conhecida por influenciar o metabolismo dos lipídios do cérebro. Podendo haver uma correlação entre a α -Syn e os medicamentos que regulam o metabolismo lipídico, reduzindo o colesterol e assim seus agregados (BAR-ON *et al.*, 2006; STEFANIS, 2012). A compreensão do provável efeito neuroprotetor das estatinas no SNC, ainda não está bem elucidado, mas sabe-se, que as estatinas são inibidores competitivos da coenzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), a enzima que regula a síntese de colesterol a partir do ácido mevalônico (WOOD *et al.*, 2010).

Estudo de Koob e colegas (2010) avaliaram os efeitos do tratamento com lovastatina em camundongos transgênicos que expressam uma acumulação anormal de α -Syn em relação ao controle que foi tratado com solução salina. Os resultados apoiam a hipótese de que os redutores do colesterol, como a lovastatina, possa ser benéfico para pacientes com DP, visto que os camundongos transgênicos tratados com o fármaco, diminuíram o colesterol plasmático e reduzam o acúmulo de α -syn (KOOB *et al.*, 2010). Na investigação de Ritz *et al.* (2010) sugerem que as estatinas podem agir neuroprotetivamente como antioxidantes, reduzir mediadores pró-inflamatórios ou prevenir o acúmulo de α -Syn, mas novas investigações do possível papel das estatinas e do colesterol são necessárias para um melhor entendimento (RITZ *et al.*, 2010).

Além da ApoE, outra apolipoproteína está sendo associada a DP, a ApoA1. Em um estudo preliminar realizado no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com DP foi encontrado níveis de ApoA1 juntamente proteína tetranectina em comparação com indivíduos normais, sugerindo uma correlação não só da ApoE, mas também da ApoA1 na DP, sugerindo um possível biomarcador (WANG *et al.*, 2010). Em contrapartida Swanson e pesquisadores (2015) realizaram um estudo de coorte e obtiveram uma sobreposição dos níveis de ApoA1 em indivíduos com PD versus controle sugerindo que a ApoA1 não é um bom biomarcador para o diagnóstico de DP, a sobreposição dos resultados decorre do fato de que os pacientes com DP no estágio inicial fazem uso de medicação e a ApoA1 pode ser modificada por eles (SWANSON *et al.*, 2015). Por fim, níveis diminuídos de ApoA1 se correlacionam com a vulnerabilidade do sistema dopaminérgico em pacientes com DP sintomáticos e em indivíduos assintomáticos com reduções fisiológicas na densidade do transportador de dopamina (QIANG *et al.*, 2013). Desta forma, sugere-se que os níveis mais baixos plasmáticos de ApoA1 podem não só se correlacionarem com DP, mas também predispor ao desenvolvimento de PD. Um nível mais baixo de apoA1 significa menor HDL e redução da homeostase e função do colesterol cerebral (VITALI; WELLINGTON; CALABRESI, 2014).

As células cerebrais têm receptores específicos que se ligam a um domínio de ligação ao receptor das apolipoproteínas. Essas interações receptor-ligante identificam o tipo de lipoproteína que deve ser transportada para uma célula específica (YANG *et al.*, 2013).

Outras apolipoproteínas também são expressas no cérebro, como a ApoB, que é a principal proteína estrutural do VLDL, LDL e quilomicrons, níveis elevados de ApoB indicam níveis mais elevados de VLDL e LDL. Estudos demonstraram que níveis séricos significativamente baixos de apo B em pacientes com DP foram consistentes com níveis reduzidos de VLDL. Grande parte dos triglicerídeos é transportado pelo VLDL, assim níveis séricos reduzidos de triglicerídeos indicam baixos níveis de VLDL, o que ocasionam um nível diminuído de ApoB sérico, além disso nível baixo de apo B também pode contribuir para a diminuição da prevalência de acidente vascular cerebral em pacientes com DP (WEI *et al.*, 2013).

A ApoD é expressa principalmente no cérebro, nervos periféricos, placenta, pulmão, ovário e baço (NAVARRO *et al.*, 2013). Condições de estresse oxidativo, idade e degeneração do sistema nervoso estão ligados diretamente ao aumento da expressão de ApoD, um estudo conduzido com pacientes com DP

foi realizado para validar a ApoD plasmática como marcador de progressão da doença. Os resultados evidenciaram um aumento significativo nos portadores com DP com mais de 65 anos em relação aos indivíduos saudáveis de mesma idade. Embora os pesquisadores apontem que a ApoD tem expressão aumentada, durante o envelhecimento, os níveis de ApoD são superiores em indivíduos com DP (WALDNER *et al.*, 2018).

A estrutura primária da ApoD não é semelhante à das outras apolipoproteínas, ela somente tem sua função de apolipoproteína quando interage com o HDL e entra nas membranas plasmáticas. Foi relatado que pacientes com DP possuem níveis elevados de ApoD nas células da glia, assim como em outras lesões cerebrais, promovendo a inibição da peroxidação lipídica. Neurônios danificados não expressam ApoD, enquanto a expressão mais alta de ApoD no tronco cerebral parece ser um fator de proteção contra a neurodegeneração (PŘIKRYLOVÁ VRANOVÁ *et al.*, 2010).

A ApoJ, também conhecida como clusterina, está envolvida no transporte lipídico em associação com HDL (EMAMZADEH *et al.*, 2016). A nível cerebral, a ApoJ é produzida pelos astrócitos e impede a agregação de proteínas, sugerindo um papel protetor na prevenção da deposição de α -syn nos corpos de Lewy na DP (MINERS; CLARKE; LOVE, 2017). Outro achado importante, é que na Doença de Alzheimer, os níveis aumentados de ApoJ auxiliam na inibição da agregação do peptídeo beta amiloide ($A\beta$). Portanto, os polimorfismos do ApoJ podem estar relacionados a distúrbios neurodegenerativos sob uma forma protetora (EMAMZADEH *et al.*, 2016).

Os lipídios cerebrais consistem de glicerofosfolípidios, esfingolipídios e colesterol, em concentrações aproximadamente equimolares (GREGÓRIO *et al.*, 2013). O colesterol do cérebro é sintetizado “in situ” por astrócitos e oligodendrócitos e está presente numa forma não esterificada, livre (ZHANG; LIU, 2015). De uma forma geral, as apolipoproteínas estão envolvidas na remoção e manutenção do excesso do colesterol e qualquer defeito neste metabolismo, seja estrutural ou funcional pode acarretar em prejuízos neurológicos. Em conjunto, níveis elevados de colesterol circulando nos fluidos corporais podem aumentar o risco de progressão de DP (EMAMZADEH *et al.*, 2016).

CONCLUSÃO

A relação entre os níveis lipoproteínas a apolipoproteínas no SNC parece representar uma ferramenta importante no estudo da DP. Avanços no desenvolvimento de novos biomarcadores confiáveis para o diagnóstico precoce da DP são necessários a fim, de proporcionar novas terapias concedendo uma melhor assistência aos portadores da doença. Isso permitiria um tratamento eficaz com agentes neuroprotetores antes da perda significativa de neurônios e um envelhecimento mais saudável com um ganho substancial em qualidade de vida e saúde.

Neste contexto, também é importante atribuir mais atenção aos mecanismos moleculares dos metabolismos de apolipoproteínas e lipoproteínas em pacientes com DP, através desta revisão, podemos observar que ambos os metabolismos têm grande potencial para serem biomarcadores, sendo capazes de identificar o estágio inicial da doença. Além disso, a influência da alimentação tem um envolvimento pouco conhecido nos pacientes com DP, sugerindo que mais pesquisas são necessárias para identificar a sua atuação exata. Bem como o uso de medicamentos com ação de redutores de colesterol em pacientes com DP, que podem ter um efeito neuroprotetor. Contudo, estudos adicionais são necessários para elucidar os mecanismos envolvidos na associação entre o metabolismo de lipoproteínas e apolipoproteínas em relação ao risco de DP.

AGRADECIMENTOS

A Dra Cláudia Funchal gostaria de agradecer pela bolsa de produtividade de pesquisa ao Conselho

Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

REFERÊNCIAS

ACHARIYAR TM, LI B, PENG W, VERGHESE PB, SHI Y, MCCONNELL E, BENRAISS A, KASPER T, SONG W, TAKANO T, HOLTZMAN DM, NEDERGAARD M, DEANE R. Glymphatic distribution of CSF-derived apoE into brain is isoform specific and suppressed during sleep deprivation. **Molecular Neurodegeneration**. v. 11, n. 1, p. 74, 8 dez. 2016.

BACH JP, ZIEGLER U, DEUSCHL G, DODEL R, DOBLHAMMER-REITER G. Projected numbers of people with movement disorders in the years 2030 and 2050. **Movement Disorders**. v. 26, n. 12, p. 2286–2290, out. 2011.

BALES KR. Brain lipid metabolism, apolipoprotein E and the pathophysiology of Alzheimer's disease. **Neuropharmacology**. v. 59, n. 4–5, p. 295–302, set. 2010.

BAR-ON P, ROCKENSTEIN E, ADAME A, HO G, HASHIMOTO M, MASLIAH E. Effects of the cholesterol-lowering compound methyl- β -cyclodextrin in models of α -synucleinopathy. **Journal of Neurochemistry**. v. 98, n. 4, p. 1032–1045, ago. 2006.

CAROD-ARTAL FJ, VARGAS AP, MARTINEZ-MARTIN P. Determinants of quality of life in Brazilian patients with Parkinson's disease. **Movement Disorders**. v. 22, n. 10, p. 1408–1415, 30 jul. 2007.

CHAHINE LM, STERN MB, CHEN-PLOTKIN A. Blood-based biomarkers for Parkinson's disease. **Parkinsonism & Related Disorders**. v. 20, p. S99–S103, jan. 2014.

CHAPUIS S, OUCHCHANE L, METZ O, GERBAUD L, DURIF F. Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. **Movement Disorders**. v. 20, n. 2, p. 224–230, fev. 2005.

DELENCLOS M, JONES DR, MCLEAN PJ, UITTI RJ. Biomarkers in Parkinson's disease: Advances and strategies. **Parkinsonism & Related Disorders**. v. 22, p. S106–S110, jan. 2016.

ELLIOTT DA, WEICKERT CS, GARNER B. Apolipoproteins in the brain: implications for neurological and psychiatric disorders. **Clinical lipidology**. v. 51, n. 4, p. 555–573, 1 ago. 2010.

EMAMZADEH FN, AOJULA H, MCHUGH PC, ALLSOP D. Effects of different isoforms of apoE on aggregation of the α -synuclein protein implicated in Parkinson's disease. **Neuroscience Letters**. v. 618, p. 146–151, 8 abr. 2016.

FAHN S, OAKES D, SHOULSON I, KIEBURTZ K, RUDOLPH A, LANG A, OLANOW CW, TANNER C, MAREK K. Levodopa and the Progression of Parkinson's Disease. **New England Journal of Medicine**. v. 351, n. 24, p. 2498–2508, 9 dez. 2004.

FERREIRA JJ, KATZENSCHLAGER R, BLOEM BR, BONUCCELLI U, BURN D, DEUSCHL G, DIETRICH E, FABBRINI G, FRIEDMAN A, KANOVSKY P, KOSTIC V, NIEUWBOER A, ODIN P, POEWE

W, RASCOL O, SAMPAIO C, SCHÜPBACH M, TOLOSA E, TRENKWALDER C, SCHAPIRA A, BERARDELLI A, OERTEL WH. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. **European Journal of Neurology**. v. 20, n. 1, p. 5–15, jan. 2013.

FILIPPIN NT, MARTINS JS, LIBERA LBD, HALBERSTADT BF, SEVERO BFAR. Qualidade de vida de sujeitos com doença de Parkinson e seus cuidadores. **Fisioterapia em Movimento**. v. 27, n. 1, p. 57–66, mar. 2014.

GOETZ CG. The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**. v. 1, n. 1, p. a008862–a008862, 1 set. 2011.

GREGÓRIO ML, PINHEL MA, SADO CL, LONGO GS, OLIVEIRA FN, AMORIM GS, NAKAZONE MA, FLORIM GM, MAZETI CM, MARTINS DP, TOGNOLA WA, BRANDÃO AC, JÚNIOR SP, DE GODOY MF, SOUZA DR. Impact of Genetic Variants of Apolipoprotein E on Lipid Profile in Patients with Parkinson's Disease. **BioMed Research International**. v. 2013, p. 1–7, 2013.

GUERRA ACLC, CALDAS CP. Dificuldades e recompensas no processo de envelhecimento: a percepção do sujeito idoso. **Ciência & Saúde Coletiva**. v. 15, n. 6, p. 2931–2940, set. 2010.

HUGHES AJ, DANIEL SE, BEN-SHLOMO Y, LEES AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. **Brain**. v. 125, n. 4, p. 861–870, abr. 2002.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo Demográfico 2010**. Disponível em: <<https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default.shtm>>. Acesso em: 3 jul. 2019.

JANKOVIC J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**. v. 79, n. 4, p. 368–376, 1 abr. 2008.

KOOB AO, UBHI K, PAULSSON JF, KELLY J, ROCKENSTEIN E, MANTE M, ADAME A, MASLIAH E. Lovastatin ameliorates α -synuclein accumulation and oxidation in transgenic mouse models of α -synucleinopathies. **Experimental Neurology**. v. 221, n. 2, p. 267–274, fev. 2010.

KWITEROVICH PO. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: a current review. **The American journal of cardiology**. v. 86, n. 12A, p. 5L-10L, 21 dez. 2000.

LASHKARI FM, MEYBODI AM, MANSOURI Z, KALANTARI H, FARAHMAND K, VAZIRI H. The association between (8390G>A) single nucleotide polymorphism in APOE gene with Alzheimer's and Parkinson disease. **Egyptian Journal of Medical Human Genetics**. v. 17, n. 2, p. 185–189, 1 abr. 2016.

MAGRINELLI F, PICELLI A, TOCCO P, FEDERICO A, RONCARI L, SMANIA N, ZANETTE G, TAMBURIN S. Pathophysiology of Motor Dysfunction in Parkinson's Disease as the Rationale for Drug Treatment and Rehabilitation. **Parkinson's Disease**. v. 2016, p. 1–18, 2016.

MARTÍNEZ-MARTÍN P, RODRÍGUEZ-BLÁZQUEZ C, ALVAREZ M, ARAKAKI T, ARILLO VC,

CHANÁ P, FERNÁNDEZ W, GARRETTO N, MARTÍNEZ-CASTRILLO JC, RODRÍGUEZ-VIOLANTE M, SERRANO-DUEÑAS M, BALLESTEROS D, ROJO-ABUIN JM, CHAUDHURI KR, MERELLO M. Parkinson's disease severity levels and MDS-Unified Parkinson's Disease Rating Scale. **Parkinsonism & Related Disorders**. v. 21, n. 1, p. 50–54, jan. 2015.

MEISSNER WG, FRASIER M, GASSER T, GOETZ CG, LOZANO A, PICCINI P, OBESO JA, RASCOL O, SCHAPIRA A, VOON V, WEINER DM, TISON F, BEZARD E. Priorities in Parkinson's disease research. **Nature Reviews Drug Discovery**. v. 10, n. 5, p. 377–393, 29 maio 2011.

MINERS JS, CLARKE P, LOVE S. Clusterin levels are increased in Alzheimer's disease and influence the regional distribution of A β . **Brain Pathology**. v. 27, n. 3, p. 305–313, maio 2017.

MOORE DJ, WEST AB, DAWSON VL, DAWSON TM. Molecular pathophysiology of Parkinson's disease. **Annual Review of Neuroscience**. v. 28, n. 1, p. 57–87, 21 jul. 2005.

NELSON, DL., COX, M M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. Porto Alegre: Artmed, 2014. 6. ed. Porto Alegre: Artmed.

NAVARRO A, MÉNDEZ E, DIAZ C, DEL VALLE E, MARTÍNEZ-PINILLA E, ORDÓÑEZ C, TOLIVIA J. Lifelong Expression of Apolipoprotein D in the Human Brainstem: Correlation with Reduced Age-Related Neurodegeneration. **Plos one**. v. 8, n. 10, p. e77852, 22 out. 2013.

NIEUWBOER A, ROCHESTER L, JONES D. Cueing Gait and Gait-related Mobility in Patients with Parkinson's Disease. **Topics in Geriatric Rehabilitation**. v. 24, n. 2, p. 151–165, abr. 2008.

PEREIRA D, GARRETT C. Risk factors for Parkinson disease: an epidemiologic study. **Acta Médica Portuguesa**. v. 23, n. 1, p. 15–24, 2010.

PETERNELLA FMN, MARCON SS. Descobrimos a Doença de Parkinson: impacto para o parkinsoniano e seu familiar. **Revista Brasileira de Enfermagem**. v. 62, n. 1, p. 25–31, fev. 2009.

POEWE W. The natural history of Parkinson's disease. **Journal of Neurology**. v. 253, n. S7, p. vii2–vii6, dez. 2006.

PŘIKRYLOVÁ VRANOVÁ H, MAREŠ J, NEVRLÝ M, STEJSKAL D, ZAPLETALOVÁ J, HLUŠTÍK P, KAŇOVSKÝ P. CSF markers of neurodegeneration in Parkinson's disease. **J Neural Transm (Vienna)**. v. 117, n. 10, p. 1177–1181, 21 out. 2010.

QIANG JK, WONG YC, SIDEROWF A, HURTIG HI, XIE SX, LEE VM, TROJANOWSKI JQ, YEAROUT D, B LEVERENZ J, MONTINE TJ, STERN M, MENDICK S, JENNINGS D, ZABETIAN C, MAREK K, CHEN-PLOTKIN AS. Plasma apolipoprotein A1 as a biomarker for Parkinson disease. **Annals of Neurology**. v. 74, n. 1, p. 119–127, jul. 2013.

RAICHLLEN DA, ALEXANDER GE. Exercise, APOE genotype, and the evolution of the human lifespan. **Trends in Neurosciences**. v. 37, n. 5, p. 247–255, maio 2014.

RBEIRO KC, SHINTAKU R DE CO. A influência dos lipídios da dieta sobre a aterosclerose. **ConScienciae Saúde**. v. 3, p. 73–83, 2004.

RITZ B, MANTHRIPRAGADA AD, QIAN L, SCHERNHAMMER E, WERMUTH L, OLSEN J, FRIIS S. Statin use and Parkinson's disease in Denmark. **Movement Disorders**. v. 25, n. 9, p. 1210–1216, 15 jul. 2010.

SCHRAG A, BEN-SHLOMO Y, QUINN N. How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. v. 73, n. 5, p. 529–534, 1 nov. 2002.

SCHULZ-SCHAEFFER WJ. The synaptic pathology of α -synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. **Acta Neuropathologica**. v. 120, n. 2, p. 131–143, 20 ago. 2010.

SHULTS CW. Lewy bodies. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. v. 103, n. 6, p. 1661–1668, 7 fev. 2006.

SINGH NK, BANERJEE BD, BALA K, MITRABASU, DUNG DUNG AA, CHHILLAR N. APOE and LRPAP1 gene polymorphism and risk of Parkinson's disease. **Neurological Sciences**. v. 35, n. 7, p. 1075–1081, 7 jul. 2014.

STEFANIS L. α -Synuclein in Parkinson's disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**. v. 2, n. 2, p. a009399–a009399, 1 fev. 2012.

SWANSON CR, BERLYAND Y, XIE SX, ALCALAY RN, CHAHINE LM, CHEN-PLOTKIN AS. Plasma apolipoprotein A1 associates with age at onset and motor severity in early Parkinson's disease patients. **Movement Disorders**. v. 30, n. 12, p. 1648–1656, out. 2015.

TAMAM Y, TASDEMIR N, YALMAN M, TAMAM B. Association of apolipoprotein E genotypes with prognosis in multiple sclerosis. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**. v. 15, n. 10, p. 1122–30, out. 2011.

THEENDAKARA V, PATENT A, PETERS LIBEU CA, PHILPOT B, FLORES S, DESCAMPS O, POKSAY KS, ZHANG Q, CAILING G, HART M, JOHN V, RAO RV, BREDESEN DE. Neuroprotective Sirtuin ratio reversed by ApoE4. **Proc Natl Acad Sci U S A**. v. 110, n. 45, p. 18303–18308, 5 nov. 2013.

VITALI C, WELLINGTON CL, CALABRESI L. HDL and cholesterol handling in the brain. **Cardiovascular Research**. v. 103, n. 3, p. 405–413, 1 ago. 2014.

WALDNER A, DASSATI S, REDL B, SMANIA N, GANDOLFI M. Apolipoprotein D Concentration in Human Plasma during Aging and in Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Study. **Parkinsons Dis**. 2018, p. 1–7, 2018.

WANG ES, SUN Y, GUO JG, GAO X, HU JW, ZHOU L, HU J, JIANG CC. Tetranectin and apolipoprotein A-I in cerebrospinal fluid as potential biomarkers for Parkinson's disease. **Acta Neurol Scand**. v. 122, n. 5, p. 350–9, jan. 2010.

WEI Q, WANG H, TIAN Y, XU F, CHEN X, WANG K. Reduced Serum Levels of Triglyceride, Very Low

Density Lipoprotein Cholesterol and Apolipoprotein B in Parkinson's Disease Patients. **Plos one.** v. 8, n. 9, p. e75743, 26 set. 2013.

WEINTRAUB D, COMELLA CL, HORN S. Parkinson's disease--Part 1: Pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis, and assessment. **Am J Manag Care.** v. 14, n. 2 Suppl, p. S40-8, mar. 2008.

WOOD WG, ECKERT GP, IGBAVBOA U, MÜLLER WE. Statins and neuroprotection: a prescription to move the field forward. **Ann N Y Acad Sci.** v. 1199, n. 1, p. 69–76, jun. 2010.

YANG XP, AMAR MJ, VAISMAN B, BOCHAROV AV, VISHNYAKOVA TG, FREEMAN LA, KURLANDER RJ, PATTERSON AP, BECKER LC, REMALEY AT. Scavenger receptor-BI is a receptor for lipoprotein(a). **Journal of Lipid Research.** v. 54, n. 9, p. 2450–2457, set. 2013.

ZHANG J, LIU Q. Cholesterol metabolism and homeostasis in the brain. **Protein & cell.** v. 6, n. 4, p. 254–64, abr. 2015.