

Vilão para o coração e também para a memória?

COLESTEROL

Já se sabia que índices altos de colesterol no sangue prejudicam o efeito dos medicamentos mais usados atualmente no tratamento da doença de Alzheimer. Esses remédios inibem a ação, no cérebro, de uma enzima que degrada o neurotransmissor acetilcolina – isso evita a redução dos níveis cerebrais dessa molécula e alivia os sintomas da doença. Agora, estudos de diferentes pesquisadores, inclusive brasileiros, revelaram que altas taxas de colesterol aumentam a atividade da enzima em áreas do cérebro afetadas por essa doença, como o neocórtex e o hipocampo. Essa descoberta encoraja mais pesquisas sobre o potencial, no tratamento da doença, da associação entre inibidores da ação da enzima e drogas que reduzem o colesterol.

Eduardo Luiz Gasnhar Moreira

Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia e Biociências,

Centro de Ciências Biológicas,

Universidade Federal de Santa Catarina

Andreza Fabro de Bem

Departamento de Bioquímica, Centro de Ciências Biológicas,

Universidade Federal de Santa Catarina

Rui Daniel S. Prediger

Departamento de Farmacologia, Centro de Ciências Biológicas,

Universidade Federal de Santa Catarina

Em 1913, o patologista russo Nikolaj N. Anitschkow (1885-1964) observou que a adição de colesterol purificado à dieta de coelhos induzia lesões em vasos sanguíneos muito semelhantes às que ocorrem na aterosclerose humana. Esse achado abriu um novo caminho para os estudos sobre essa doença, levando a vários ensaios clínicos de larga escala, os quais comprovaram que a correção dos níveis elevados de colesterol (hipercolesterolemia) resulta em redução significativa tanto na incidência de doença arterial coronariana quanto nas mortes causadas por ela. Não é surpresa, portanto, que a elucidação do papel do colesterol na origem da aterosclerose seja com frequência citada como uma das grandes descobertas do século 20.

Hoje, níveis de colesterol iguais ou superiores a 240 miligramas por decilitro (mg/dl) no plasma são considerados muito elevados e associados a um aumento substancial no risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. No Brasil, segundo dados da Socie-

ALTO

dade Brasileira de Cardiologia (SBC), cerca de 77 milhões de pessoas apresentam níveis de colesterol elevados. Devido ao alto índice de mortes em decorrência de infartos e derrames, o governo brasileiro instituiu, em 2003, o dia 8 de agosto como o Dia Nacional do Controle do Colesterol.

Evidências científicas acumuladas ao longo das duas últimas décadas apontam a hipercolesterolemia como um importante fator de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer. Estudos clínicos e epidemiológicos têm indicado que indivíduos com o colesterol elevado são mais suscetíveis a desenvolver essa doença. Principal doença neurodegenerativa associada à idade, o Alzheimer provoca um declínio progressivo e irreversível no número dos neurônios colinérgicos – os que produzem o neurotransmissor acetilcolina, fundamental para diversas funções cognitivas, como o aprendizado e a memória. Esses neurônios se projetam, principalmente, de uma região do cérebro denominada prosencéfalo basal para outras áreas do sistema nervoso central (como o córtex e o hipocampo).

Clinicamente, os estágios moderado e avançado da doença de Alzheimer são caracterizados por um prejuízo cognitivo severo, que inclui comprometimento da linguagem e da memória, além de mudanças na personalidade (por exemplo, uma mistura de comportamento agressivo com desilusões). Neurologicamente, a enfermidade é caracterizada pela presença, em certas regiões cerebrais, de depósitos ou placas formadas por

fibras de uma proteína alterada, denominada beta-amiloide (ver ‘Doença de Alzheimer: uma nova forma de diabetes?’, em *CH* 262).

O principal evento bioquímico observado em tecidos cerebrais de pacientes com a doença de Alzheimer é a profunda redução na atividade de uma enzima, a colina-acetiltransferase, que promove a síntese do neurotransmissor acetilcolina (ver ‘Quando proteínas são as grandes vilãs’, em *CH* 243). Isso decorre da mencionada degeneração dos neurônios colinérgicos. A redução dos níveis cerebrais de acetilcolina mostra relação direta com a severidade da demência. Nesse sentido, drogas que atuem para manter níveis adequados de acetilcolina, como os inibidores da enzima acetilcolinesterase (que ‘quebra’ a acetilcolina nos espaços de comunicação entre neurônios – as sinapses – para finalizar a neurotransmissão) têm efeito importante no tratamento dos sintomas da doença.

De fato, o tratamento farmacológico atual é baseado em inibidores da enzima acetilcolinesterase (como os compostos donepezil e rivastigmina) e na memantina (que bloqueia receptores do glutamato, para impedir que esse neurotransmissor, produzido em excesso na doença de Alzheimer, tenha efeito neurotóxico, causando a morte de neurônios e perdas cognitivas). Esses fármacos atuam de modo paliativo, amenizando os sintomas e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

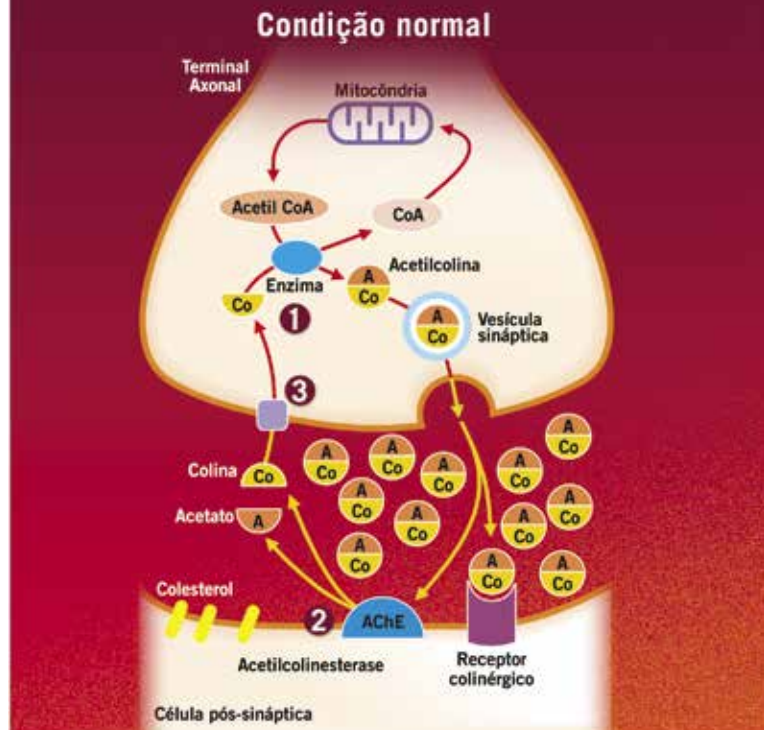
Diferenças entre condição normal e doença de Alzheimer na fenda sináptica

O papel do colesterol O primeiro indício de que o colesterol poderia estar envolvido na origem da doença de Alzheimer foi obtido há pouco mais de 20 anos, a partir de estudo pioneiro do patologista norte-americano Larry Sparks e colaboradores, publicado em 1990 no periódico científico *Neurobiology of Aging*. Nesse estudo, o grupo observou que em torno de 70% dos indivíduos falecidos em decorrência de doença arterial coronariana também apresentavam, em seus cérebros, placas amiloides (típicas da doença de Alzheimer). Já indivíduos com a mesma idade que haviam morrido por outras causas apresentavam menor quantidade de placas amiloides cerebrais.

O achado levou esses pesquisadores a suspeitar de uma ligação entre os altos níveis de colesterol (fator de risco para doença arterial) e a maior predisposição ao desenvolvimento de Alzheimer. Com base nessa observação, o próprio grupo de pesquisa de Sparks, em outro estudo, demonstrou que coelhos que receberam por quatro semanas uma dieta enriquecida com colesterol desenvolviam placas amiloides cerebrais. Essas duas observações impulsionaram grande número de estudos, do final da década de 1990 até o início da década seguinte, que buscavam entender essa relação entre o colesterol alto e o aumento na produção da proteína beta-amiloide. Em conjunto, esses trabalhos demonstraram que o aumento nos níveis de colesterol na membrana celular favorece a atividade de uma enzima, a beta-secretase, responsável por produzir a beta-amiloide ao ‘quebrar’ uma proteína precursora.

Além disso, um estudo de Celine Ullrich e colaboradores, na Universidade de Innsbruck (Áustria), usando ratos submetidos a uma dieta com níveis elevados de colesterol, demonstrou um prejuízo de memória espacial nos animais. O grupo também associou essa perda a uma redução significativa no número de neurônios colinérgicos no prosencéfalo basal dos ratos e a uma diminuição nos níveis do neurotransmissor acetilcolina no córtex cerebral – que, como já dito, tem papel essencial nos processos de aprendizado e memória. A escassez de acetilcolina, portanto, prejudica esses dois processos, efeito associado com demências relacionadas à idade e à doença de Alzheimer.

Tratamento prejudicado Nessa linha de pesquisa, os departamentos de Bioquímica e Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina vêm realizando, há alguns anos, estudos para elucidar aspectos da relação entre altas taxas de colesterol e a doença de Alzheimer. Em trabalho recente, demonstramos que mesmo uma leve elevação nos níveis de colesterol no sangue é

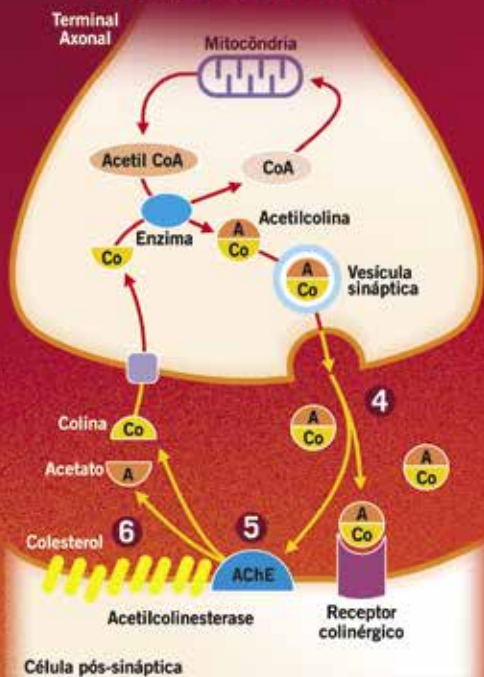


suficiente para induzir déficits cognitivos em camundongos. De modo interessante, observamos aumento significativo na atividade da enzima acetilcolinesterase em regiões cerebrais relacionadas aos processos de aprendizado e memória nos camundongos submetidos a uma dieta com altos níveis de colesterol. Essa alteração bioquímica no cérebro dos animais parece ser um evento precoce associado aos prejuízos cognitivos, sendo anterior à morte de neurônios colinérgicos no córtex cerebral.

Esses dados ganham particular relevância quando é levado em conta resultado obtido por Barbara Borroni e colaboradores, da Universidade de Brescia (Itália). Esses autores demonstraram que os níveis de colesterol ‘regulam’, em longo prazo, a eficácia dos fármacos inibidores da enzima acetilcolinesterase usados para tratar Alzheimer. Na pesquisa, mais de 120 pacientes com essa doença foram avaliados antes e após um ano de tratamento com o donepezil, um inibidor da enzima acetilcolinesterase.

Os níveis de colesterol e o desempenho cognitivo dos pacientes foram medidos antes e após um ano de tratamento. Os pesquisadores demonstraram que índices elevados de colesterol no sangue (maiores que 220 mg/dl) diminuem a eficácia do tratamento com donepezil no que se refere ao declínio progressivo da função cognitiva dos pacientes. Isso permite considerar uma relação causal entre o aumento na atividade cerebral da enzima acetilcolinesterase, observado em nossos estudos, e a ‘regulação’ da eficácia dos medicamentos que inibem essa enzima em função dos níveis de colesterol dos pacientes. A descoberta leva a uma sugestão: seria interessante estudar os efeitos de uma associação entre um inibidor da enzima acetilcolinesterase (como o donepezil) e fármacos capazes de reduzir o colesterol (como as estatinas) no tratamento de portadores da doença de Alzheimer.

Doença de Alzheimer



Alterações na quantidade de colesterol na membrana neuronal parecem regular a atividade da enzima acetilcolinesterase, alvo dos principais medicamentos usados no tratamento da doença de Alzheimer

1. O neurotransmissor acetilcolina é fundamental para funções cognitivas como o aprendizado e a memória. Ele é sintetizado nas extremidades dos neurônios a partir da colina e da acetilcoenzima-A.
2. Na sinapse (espaço de comunicação entre neurônios), a acetilcolina é rapidamente 'quebrada' pela enzima acetilcolinesterase em colina e acetato.
3. A colina é transportada de volta à extremidade neuronal, onde é usada novamente para a síntese da acetilcolina.
4. Na doença de Alzheimer, ocorre uma forte redução dos níveis de acetilcolina nas sinapses, devido à degeneração dos neurônios colinérgicos.
5. O tratamento dessa doença envolve o uso de inibidores da enzima acetilcolinesterase, que atuam corrigindo a deficiência de acetilcolina no cérebro.
6. Demonstramos que o aumento na quantidade de colesterol na membrana neuronal estimula a atividade da acetilcolinesterase, o que reduz a eficácia das drogas que deveriam inibir essa enzima.

Busca por respostas Pesquisadores de todo o mundo trabalham atualmente para entender como o colesterol é capaz de afetar funções cerebrais, já que as lipoproteínas que transportam esse composto no sangue não atravessam a chamada barreira hematoencefálica – a rede de células da parede dos capilares cerebrais que regula a entrada, no sistema nervoso central, de compostos presentes no sangue. Sabe-se, porém, que certos derivados oxigenados do colesterol, chamados de oxisteróis, podem atravessar alguns tipos de membranas orgânicas. E um desses derivados, o 27-hidroxicolesterol, gerado pelo metabolismo do colesterol do sangue, pode atravessar a barreira hematoencefálica.

Portanto, é provável que o aumento nos níveis de colesterol sanguíneo resulte em maior captação, pelo cérebro, de 27-hidroxicolesterol. De fato, foram detectados níveis elevados desse oxisterol no cérebro de pacientes com doença de Alzheimer (em geral após sua morte). Além disso, estudo de Jaya Prasanthi e colaboradores, na Universidade de Dakota do Norte (Estados Unidos), com células em cultura, demonstrou que a exposição de neurônios ao 27-hidroxicolesterol aumentou a geração da proteína beta-amiloide por estimular a atividade da enzima (beta-secretase) que promove a síntese desse fragmento.

Sabe-se ainda que a fluidez e a permeabilidade das membranas celulares são influenciadas pela quantidade de colesterol presente. Várias proteínas de membrana, entre elas a enzima beta-secretase, estão ancoradas em domínios ricos em colesterol (denominados *lipid rafts*). Assim, alterações na quantidade de colesterol na membrana podem influenciar a atividade dessas proteínas.

Dentro desse contexto, nosso grupo de pesquisa lançou a hipótese de que o aumento na atividade da enzima acetilcolinesterase no cérebro dos camundongos com altos níveis de colesterol no sangue poderia estar associado

a mudanças no conteúdo de colesterol na membrana das células neuronais. Para testar a hipótese, foi realizado um estudo no qual adicionamos colesterol a uma cultura de neurônios. Após 24 horas de exposição ao colesterol, observamos aumento significativo na atividade da enzima acetilcolinesterase nas células neuronais, e confirmamos que, quanto maior a concentração de colesterol no meio de cultivo, maior a atividade da enzima.

O mecanismo bioquímico pelo qual o colesterol aumentou a atividade da enzima ainda precisa ser elucidado, mas é possível especular que alterações no conteúdo de colesterol na membrana das células neuronais sejam capazes de influenciar a atividade da acetilcolinesterase, sendo responsáveis, ao menos em parte, pelos prejuízos cognitivos associados ao excesso de colesterol. **CA**

Sugestões para leitura

- MOREIRA, E. L. e outros. 'Hypercholesterolemia induces short-term spatial memory impairments in mice: up-regulation of acetylcholinesterase activity as an early and causal event?', em *Journal of Neural Transmission*, v. 121(4), p. 415, 2014.
- MOREIRA, E. L. e outros. 'Age-related cognitive decline in hypercholesterolemic LDL receptor knockout mice (LDLr^{-/-}): evidence of antioxidant imbalance and increased acetylcholinesterase activity in the prefrontal cortex', em *Journal of Alzheimer's disease*, v. 32(2), p. 495, 2012.
- BORRONI, B. e outros. 'Serum cholesterol levels modulate long-term efficacy of cholinesterase inhibitors in Alzheimer disease', em *Neuroscience Letters*, v. 343(3), p. 213, 2003.
- KIVIPILTO, M. e outros. 'Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study', em *BMJ (British Medical Journal)*, v. 322, p. 1.447, 2001.