

1 Introdução

O aumento da expectativa de vida média da população mundial tem sido acompanhado do aumento da prevalência de doenças neurodegenerativas, características do envelhecimento, como a doença de Parkinson, Esclerose Lateral Amiotrófica, isquemia cerebral e, especialmente, a doença de Alzheimer (DA).

Esta doença surgiu como uma das mais importantes da atualidade. A estimativa é de que até 2004, tenha havido em todo o mundo cerca de 17 a 25 milhões de pessoas com DA, que acomete em média de 8% a 15% da população com mais de 65 anos. Dados indicam que uma em cada dez pessoas, maiores de 80 anos, deverá ser portadora desta doença. Nos países desenvolvidos, ela é a terceira causa de morte, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares e para o câncer [1].

A DA é uma desordem neurológica complexa de aparecimento insidioso, que leva à demência, caracterizada por atrofia cerebral generalizada, degeneração de sinapses e morte de neurônios de regiões fundamentais para a aprendizagem, memória e para o controle emocional - com a deterioração intelectual do paciente. O curso da doença é progressivo, levando o paciente à morte após (10-15) anos [2,3].

O desenvolvimento da DA está associado com fatores genéticos e também ambientais. Cerca de (1-2) % dos casos está relacionado com fatores exclusivamente genéticos, como mutações em genes específicos, que seriam os casos de origem familiar. Mas a maior parte dos casos da doença, de (90-95)% é de acometimento tardio e está relacionada com alguns fatores de risco, como: sexo feminino, baixo nível educacional, o tabagismo, e doenças como diabetes mellitus, hipertensão, hipercolesterolemia e outros. A incidência de acometimento tardio, por volta de 60 anos de idade, ocorre de forma esporádica, enquanto que a DA de acometimento precoce, por volta de 40 anos, mostra recorrência familiar [4,5].

Do ponto de vista neuropatológico, observa-se nos cérebros de doentes com Alzheimer a presença de placas senis (extracelularmente), constituídas

principalmente do peptídeo β -amilóide e emaranhados neurofibrilares intraneurais no córtex cerebral e no hipocampo [5].

1.1

Placas senis

1.1.1

O peptídeo β -amilóide e sua origem

O peptídeo β -amilóide ($A\beta$) tem extensão de 40 a 42 aminoácidos. O $A\beta(1-40)$ é a espécie solúvel, que se encontra em maior abundância em fluidos biológicos como o plasma e o líquido cefalorraquiano, enquanto que o peptídeo $A\beta(1-42)$ (figura 1) é a espécie menos abundante, encontrada nos depósitos das placas senis no cérebro de pacientes com DA, e agrega-se preferencialmente em uma configuração β -pregueada¹ [6].

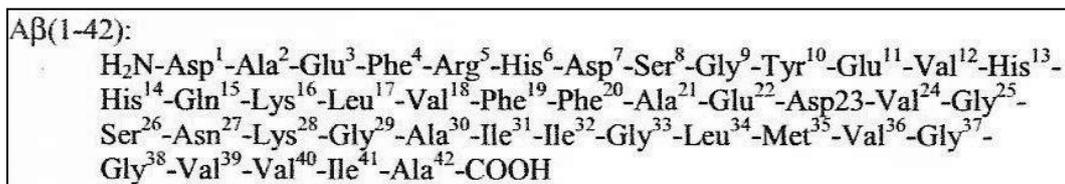


Figura 1- Seqüência dos aminoácidos no peptídeo $A\beta(1-42)$ (extraído da ref. 7).

O peptídeo $A\beta$ é produzido a partir da clivagem anormal de uma proteína transmembrana chamada proteína precursora de amilóide (PPA). A função biológica dessa proteína não é totalmente conhecida, no entanto, estudos sugerem uma variedade de funções biológicas potenciais, incluindo: regulação de cálcio intracelular, crescimento e adesão celular, plasticidade sináptica e homeostase de íons metálicos (como o cobre) [8].

Essa proteína (em seu processo normal) é clivada por proteases chamadas de secretases. Na DA, a clivagem da PPA está alterada, desviando o processo proteolítico normal, realizado pela enzima α -secretase, e aumentando a atividade de outra enzima: a β -secretase (ou BASE, do inglês *β -site APP cliving enzyme*), enzima responsável pela secreção do peptídeo $A\beta$, sua deposição e toxicidade [4,9].

¹ Ambos os peptídeos podem se agregar para formar as placas amilóides, mas o $A\beta(1-42)$ mostra uma maior tendência que o $A\beta(1-40)$, sendo o maior responsável pela formação das placas [4].

1.1.2

Emaranhados neurofibrilares: proteína tau

Os emaranhados neurofibrilares são basicamente formados por acumulações de pares de filamentos espiralados e a proteína tau é um de seus componentes fundamentais. A principal função desta proteína no cérebro é manter os monômeros de tubulina unidos, formando microtubúlos, que modulam a organização funcional do neurônio, possuindo grande importância para a manutenção de sua forma estrutural. Na DA, a tau é anormalmente fosforilada - cuja razão se desconhece. Estudos mostram que a tau fosforilada é menos capaz de polimerizar a tubulina e, ao invés disso, agrega-se na forma de pares de filamentos espiralados, o que a torna altamente insolúvel, levando à desestruturação do citoesqueleto celular e conseqüente morte neuronal [4,10].

1.2

Alguns genes envolvidos na DA

Os genes que implicam nos vários tipos de desordens degenerativas são vastamente estudados. No caso da DA de recorrência familiar, três genes já foram identificados: PPA (da proteína precursora de amilóide), presenilin-1 (PS-1) e presenilin-2 (PS-2). Estudos mostram que mutações nesses genes favorecem o surgimento precoce das placas amilóides e um aumento na concentração total de A β , especialmente o A β (1-42) [1].

O gene da PPA, localizado no braço longo do cromossomo 21, e seu papel biológico têm sido amplamente estudados, pois este cromossomo é trissômico na síndrome de Down, e pacientes com essa síndrome expressam altos níveis de PPA. Autópsia realizada em pacientes (com mais de 40 anos) com essa síndrome revelou a presença de emaranhados neurofibrilares e do peptídeo A β [11].

Segundo Chelenbreg *et al.* [12], o processo que leva ao depósito do peptídeo A β (1-42) e dos emaranhados neurofibrilares na DA pode não ser idêntico ao da síndrome de Down. Genes em cromossomos além do 21 poderiam estar envolvidos na DA de recorrência familiar. Pessoas com esta síndrome eventualmente desenvolvem a DA.

Polimorfismos no gene da apolipoproteína E (apoE), no braço longo do cromossomo 19, também têm sido indicados como fatores de risco para o desenvolvimento da DA de início tardio. A apoE é uma glicoproteína com 317

resíduos de aminoácidos e uma das principais proteínas presentes no plasma humano, para onde é exportada após sua síntese no fígado, além de ser a principal apolipoproteína encontrada no cérebro (com função no reparo de danos excessivos aos neurônios, restabelecendo novamente as conexões sináptico-dendríticas). Ela é responsável pelo transporte de colesterol entre os órgãos através da circulação sanguínea [13,14].

A variante de um dos três alelos ($\epsilon 4$) do gene dessa apolipoproteína é indicado como fator de risco para a DA (de início tardio), o que sugere que o colesterol tenha um papel direto na patogênese dessa doença, aumentando o risco de um indivíduo vir a desenvolvê-la. E embora os mecanismos que associam a DA e o alelo apoE ($\epsilon 4$) ainda não tenham sido esclarecidos, estudos em camundongos transgênicos para o gene PPA mostraram que a apoE contribui para o depósito do peptídeo A β , sendo este depósito mais severo na presença da isoforma apoE ($\epsilon 4$) [15].

As mutações genéticas explicam apenas uma pequena parte da proporção dos casos de DA, sugerindo que outros fatores além do genético determinariam o surgimento desta, como comentado anteriormente.

O cérebro de um doente de Alzheimer é caracterizado por marcado estresse oxidativo, manifesto com crescente peroxidação lipídica, oxidação de proteínas, e níveis alterados de enzimas antioxidantes nas regiões do cérebro onde a neurodegeneração ocorre. A associação existente entre os depósitos do peptídeo A β e o estresse oxidativo na DA é difícil de ser estabelecida. Estudos *post-mortem* não revelam se os depósitos são subprodutos da neurodegeneração ou precedem o processo neurodegenerativo. Entretanto, existe uma evidência crescente que sugere que a precipitação do peptídeo A β esteja associado com o estresse oxidativo [16].

1.3

O estresse oxidativo

O estresse oxidativo pode ser definido como o resultado do desequilíbrio entre a taxa de geração e a taxa de remoção de radicais livres do meio celular [17].

Os radicais livres são gerados por meio de processos enzimáticos e não enzimáticos que ocorrem nas células a partir da aceitação de elétrons do oxigênio molecular e atuam no mecanismo de defesa antimicrobiana humana - que se destina a destruir microorganismos invasores, células tumorais e outras

células-alvo de remoção. Tais espécies são também tóxicas, danificando lipídeos, proteínas, DNA e RNA celulares e causando disfunção de tais estruturas. As células, no entanto, possuem sistemas de defesa para prevenir, eliminar e reparar os efeitos destes radicais. O processo de eliminação inclui o uso de antioxidantes enzimáticos como a superóxido dismutase, glutatona redutase, glutatona peroxidase e catalase, mantendo essas espécies (oxidativas) dentro do limite fisiológico aceitável [18,19].

Algumas das principais espécies geradas no organismo humano são: radical superóxido ($O_2^{\cdot -}$); radical hidroxil ($OH\cdot$); peróxido de hidrogênio (H_2O_2); óxido nítrico ($NO\cdot$) e peróxido nitrito ($ONOO^-$). Peróxido de hidrogênio e peróxido nitrito não são propriamente radicais, mas contribuem para o estado redox celular e eventualmente produzem radicais através de várias reações químicas. Estas espécies são conhecidas como espécies reativas de oxigênio (ERO) - ($O_2^{\cdot -}$); ($OH\cdot$) e (H_2O_2) – e espécies reativas de nitrogênio (ERN) - ($NO\cdot$) e ($ONOO^-$) [20].

As principais fontes de radicais livres no organismo são citadas abaixo [21]:

- Metabolismo oxidativo mitocondrial (maior fonte de oxidantes)²;
- A enzima óxido nítrico sintase;
- Metabolismo de fosfolipídios;
- e íons metálicos.

O cérebro, mais especificamente os neurônios, é um alvo sensível ao estresse oxidativo por algumas razões [18,21]:

- É o órgão mais aerobicamente ativo do corpo (consome 20% do oxigênio total);
- Possui níveis baixos de antioxidantes (como a glutatona, por exemplo);
- Suas membranas são ricas em ácidos poliinsaturados;
- Pela presença de enzimas que produzem peróxido de hidrogênio como produto final de suas atividades (como as amino-oxidases);
- Tem altas concentrações de neurotransmissores auto-oxidáveis (como a dopamina e a noradrenalina) que reagem com oxigênio molecular produzindo espécies reativas de oxigênio;
- Altos níveis de ferro e ascorbato (cruciais para a peroxidação lipídica da membrana através da reação de Fenton, discutida a seguir);

² Embora a mitocôndria seja importante produtora de espécies reativas de oxigênio, na DA não existe evidência de dano oxidativo [22].

- e pela tendência natural de acumular metais (com o avanço da idade).

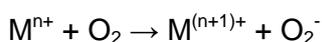
1.4

O papel dos metais na DA

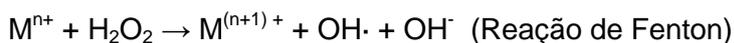
A forte relação que existe entre o estresse oxidativo e o peptídeo A β parece depender das propriedades físico-químicas deste peptídeo. Este peptídeo é, de fato, uma metaloproteína que mostra alta afinidade como sítio ligante para alguns metais como: cobre (II), ferro (III) e zinco (II), de forma que o acúmulo destes metais nesta proteína seria uma consequência da alteração da homeostase endógena dos mesmos no cérebro para a doença de Alzheimer [23-25].

Elevadas concentrações de cobre (400 μ M), zinco (1mM) e ferro (1mM) encontrados nos depósitos de amilóide, no cérebro de pacientes afetados com a DA, dão indicativos de que estes metais estariam envolvidos: na formação dos agregados do peptídeo A β , como resultado da formação de complexos entre estes metais e o peptídeo; e mediando o estresse oxidativo (e, conseqüentemente, a neurotoxicidade de A β) [26,27].

O cobre (II) e o ferro (III) parecem desempenhar um papel similar na geração de espécies reativas de oxigênio no peptídeo A β ³. A neurotoxicidade deste peptídeo seria mediada pela geração de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) quando o mesmo se liga cataliticamente a estes dois metais reduzindo-os, conforme esquematizado a seguir [8,28]:



O peróxido de hidrogênio pode se degradar formando um radical hidroxil (ERO) via reação de Fenton ou Haber-Weis:



³ Estes dois íons metálicos são chamados de redox-ativos, por causa da habilidade destes em atingir diferentes estados de oxidação [29].

O radical hidroxil (OH·) é extremamente reativo, considerado o mais tóxico das espécies reativas de oxigênio. Pode reagir com praticamente qualquer molécula biológica na vizinhança e causar modificações irreversíveis em lipídeos, proteínas e DNA. O peróxido de hidrogênio (H₂O₂), mesmo não sendo um radical livre, também é extremamente deletério, pois além de participar da reação que produz o radical hidroxil, é capaz de atravessar camadas lipídicas, pode reagir com a membrana eritrocitária e com proteínas ligadas ao ferro (II) [30].

Estudo *in situ* [31] realizado a partir de placas senis e emaranhados neurofibrilares, isolados de cérebros de doentes com Alzheimer, mostra que há geração de espécies reativas de oxigênio, e que o cobre e o ferro são fundamentais nesse processo.

1.4.1

O papel do cobre

O cérebro contém a segunda maior concentração celular de cobre no corpo, seguido do fígado. É o mais concentrado na massa cinzenta (60-110) μM, que é sempre maior do que na substância branca (25-79) μM. Além disso, é essencial para a atividade de muitas enzimas, incluindo a superóxido dismutase e a citocromo-c oxidase [32].

A literatura descreve que o peptídeo se liga ao cobre (II) com alta afinidade, apresentando em sua estrutura um sítio de coordenação cooperativo e alostérico por este metal [33].

Estudos de Raman, EPR e RMN, em solução, indicam a coordenação do cobre ao peptídeo a três resíduos de histidina nas posições 6,13 e 14, na parte hidrofílica N-terminal do peptídeo (figura 1). A análise do EPR sugere ainda uma configuração ao cobre do tipo N₃O em uma coordenação quadrado-planar. O oxigênio presente pode ser o hidroxil de um resíduo de tirosina (Tir-10) [34,35].

A figura 2 ilustra o modo de coordenação:

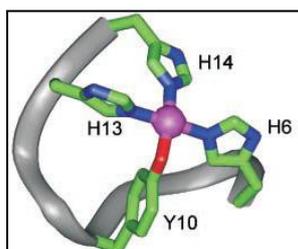


Figura 2- Modelo do sítio de coordenação do cobre ao peptídeo Aβ (extraído da ref. 34).

A coordenação dos nitrogênios imidazólicos ao cobre confere grande estabilidade ao complexo formado. Um estudo no peptídeo A β em ratos, com a substituição da histidina-13 por uma arginina, mostrou que o peptídeo humano (sem a substituição da histidina) é mais efetivo na coordenação ao cobre. Acredita-se que a agregação deste metal ao peptídeo neste sítio induz a mudanças conformacionais e de solubilidade, o que levaria à formação dos depósitos protéicos de amilóide [33].

1.4.1.1

O papel da Metionina-35

O cobre também mostra importante participação em outro sítio do peptídeo A β : no resíduo de metionina (Met-35), localizado na região C-terminal lipofílica do peptídeo A β (figura1).

Um grande número de estudos têm focado o papel deste resíduo como crítico para o estresse oxidativo e propriedades neurotóxicas deste peptídeo. Este resíduo seria o mais suscetível à oxidação *in vivo*, especialmente sob condições de estresse oxidativo, aliado à presença do cobre [36,16].

Muitos estudos comprovam que a A β (1-42), de fato, não induz o estresse oxidativo ou neurotoxicidade na ausência desta metionina (Met-35). Por exemplo, a substituição do átomo de enxofre da metionina por um grupo metileno $-CH_2-$, resultando em um derivado de norleucina, atenua o estresse oxidativo e a neurotoxicidade de A β (1-42), embora não afete a morfologia fibrilar da proteína. E ainda, a substituição, *in vivo*, de metionina por uma cisteína em um peptídeo A β mutante, expresso em *Caenorhabditis elegans* (espécie de nematódeo), atenuou o estresse oxidativo detectado no peptídeo A β nativo (também de *C. elegans*) [16,37].

Tem sido proposto que a Met-35 seria o sítio envolvido na redução de cobre (II), através da oxidação da metionina a metionina sulfóxido (figura 3), para a geração de peróxido de hidrogênio, e estimulando a peroxidação lipídica [38,39].

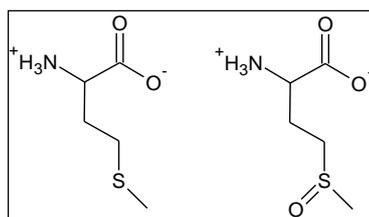
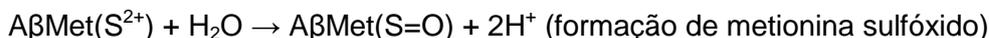
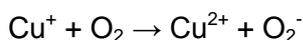


Figura 3- Estruturas da metionina e metionina sulfóxido (extraído da ref. 40).

Este processo pode ser observado no mecanismo proposto abaixo [9]:



Butterfield e colaboradores [40] propõem um mecanismo para a metionina como desencadeadora do processo de peroxidação lipídica, em que, devido à natureza hidrofóbica do grupo carboxi terminal da A β (1-42), o peptídeo se insere, como pequeno agregado, dentro de bicamadas lipídicas em uma conformação α -hélice. O radical sulfuramila (MetS⁺), formado pela oxidação de um elétron da metionina, pode abstrair um átomo de hidrogênio de um lipídeo insaturado vizinho resultando na formação de um radical lipídeo (L⁺). Este radical pode prontamente reagir com o oxigênio molecular para formar um radical peróxil (LOO⁺). A abstração de um hidrogênio de um segundo lipídeo vizinho resulta na formação de um hidroperóxido lipídeo (LOOH), e outro radical lipídeo (L⁺) é então formado, propagando, assim, uma reação de radicais livres em cadeia.

Os aldeídos: HNE (4-hidroxi-2-nonenal) e a Acroleína (2-propen-1-al) (figura 4) são produtos específicos da peroxidação lipídica e estão em elevadas concentrações nos cérebros de pessoas com DA. Estes aldeídos mostram reatividade diferente, quando comparados aos radicais livres, por causa de suas longas meia-vidas, que permite difusão até sítios distantes [37,41].

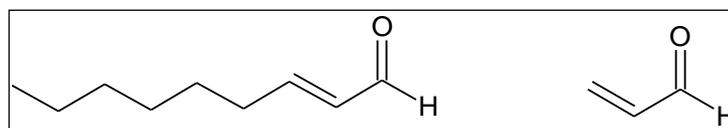


Figura 4- Estruturas do HNE e Acroleína.

O HNE é um dos produtos formados em maior quantidade. Na DA, sua concentração é elevada em múltiplas regiões do cérebro e no fluido ventricular cérebro espinhal, e se liga a importantes proteínas, alterando suas estruturas e função. A acroleína, dos aldeídos produzidos, é o mais reativo. Mesmo em baixas concentrações pode alterar estruturalmente proteínas transmembrana e de citoesqueleto [41].

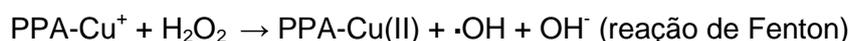
1.4.1.2

Interação do cobre na proteína precursora de amilóide

Uma das possibilidades de envolvimento do cobre na DA é apoiado pelo fato de que o mesmo pode também gerar espécies reativas de oxigênio pela formação de um complexo com a proteína precursora de amilóide (PPA).

O sítio ligante para o cobre na PPA foi identificado entre os resíduos 135 e 155 (região da PPA rica em cisteína), provavelmente ligado a resíduos de histidina. Essa ligação inclui a redução de cobre (II) a cobre (I) [42-44].

A formação do complexo PPA-Cu⁺ leva à redução de peróxido de hidrogênio para a formação de um radical hydroxil, (segundo a reação abaixo), que, por sua vez, oxida os grupos sulfidrilas (-SH), de dois resíduos de cisteína desta proteína, nas posições 144 e 158, formando ponte dissulfeto intramolecular (-SS) [42,43].



Ruiz *et al.* [45] confirmaram que o resíduo Cis-144 é determinante nesta reação de oxi-redução.

1.4.2

O papel do zinco

O papel do zinco na doença de Alzheimer é um tanto quanto complexo. Extensivos estudos têm mostrado que o zinco em altas concentrações (acima de 1mM) e em pH fisiológico, induz a precipitação de A β para formar parte das placas de amilóide. Observa-se que, geralmente, a concentração deste metal no cérebro de doentes com Alzheimer está alterada [46,47].

Tem sido proposto que os resíduos de histidina constituem um sítio primário de interação para o zinco, da mesma forma que para o cobre. De acordo com estudos experimentais *in vitro*, os resíduos 13 e 14 (de histidina) representam um domínio crítico para a interação do zinco no peptídeo, além da possibilidade de coordenação com outro resíduo de histidina (na posição 6) e de um carboxilato terminal [48,49].

De acordo com Clements, *et al.* [50], metais como cobre e níquel podem deslocar e substituir o zinco no peptídeo A β , indicando alguma similaridade entre os sítios ligantes destes metais.

Durante a transmissão sináptica, a concentração extracelular de zinco⁴ aumenta para, aproximadamente, 300 μM . Acredita-se que a agregação deste metal com o peptídeo A β , poderia ser causada majoritariamente pela liberação deste durante a transmissão sináptica (com o envelhecimento esse metabolismo poderia estar reduzido), ou ainda, por causa de anormalidades (adversas) na distribuição deste metal no cérebro a nível extra e intracelular [52].

Na literatura, os dados a respeito dos níveis deste metal no cérebro de doentes com DA, em estudos *post-mortem*, são conflitantes. A maior parte dos estudos aponta altas concentrações de zinco no cérebro (em regiões como hipocampo e amígdala, por exemplo) [53-55]; enquanto que outros autores reportam terem encontrado níveis de zinco menores [56,57] ou não alterados [58].

Cuajungco e colaboradores [59], através de estudos *in vitro* com células neuronais (do hipocampo) de ratos, incubadas com A β (1-42), cobre (II) e zinco (II), mostram que o zinco inibe parcialmente a geração de peróxido de hidrogênio (mediado pela redução do cobre), em concentrações micromolares, inibindo assim a neurotoxicidade nas células de cultura.

Embora a inibição do dano oxidativo não tenha sido completa, este estudo sugere que o papel do zinco na DA não seria totalmente negativo. Ou seja, a reatividade deste metal pode não estar relacionada a um modulador neurotóxico, mas como um possível agente protetivo.

O mecanismo preciso de citoproteção não é claro, mas algumas possibilidades seriam:

- Bloqueio, por este metal, dos canais de membrana⁵ – formados durante a deposição do peptídeo A β na membrana plasmática dos neurônios [60];
- Competição com o cobre (ou ferro) por sítios ligantes em A β . A coordenação do zinco poderia mudar a conformação de A β a tal ponto, que impediria o acesso do cobre (ou ferro) aos sítios ligantes do peptídeo, inibindo assim a formação de peróxido de hidrogênio [59];
- Lovel, e colaboradores [62], observaram que o zinco aumenta a bomba de Na⁺/K⁺-ATPase;
- Existe evidência de que o precipitado de A β pelo zinco, em pH fisiológico, é mais denso e menos facilmente re-solubilizado que a precipitação induzida pelo

⁴ Este metal não é redox-ativo. Sua ocorrência em solução é apenas no estado de oxidação 2+ [51].

⁵ A abertura desses canais gera alterações no influxo de íons, por exemplo, degradando o potencial de membrana gerado pelos canais seletivos de K⁺ em neurônios. Além disso, o influxo de Ca²⁺ por estes canais levaria à desregulação de sua homeostase, contribuindo para a toxicidade de A β [60].

cobre. Essa interação poderia, então, manter os agregados de A β protegidos de metais redox-ativos (cobre e ferro) [63];

- A suplementação oral com zinco seria uma forma de prevenção das doenças neurodegenerativas em geral, pois beneficiaria as funções cognitivas. O efeito positivo da suplementação deste metal no tratamento da DA, ainda é alvo de controvérsias, uma vez que o papel deste metal nesta doença ainda não está totalmente esclarecido [64].

A função da concentração do zinco na DA, se forçando a precipitação do peptídeo A β , em altas concentrações; ou inibindo sua toxicidade, em concentrações micromolares, ainda não está claro. O papel deste metal, nessa patologia, é descrito na literatura como paradoxo, e pouco esclarecido. Por isso ainda é alvo de estudos.

1.4.2.1

Interação do zinco na proteína precursora de amilóide (PPA)

O sítio ligante para o zinco na PPA foi identificado entre os resíduos 181 e 200, onde o mesmo possivelmente se coordena a dois resíduos de cisteína. Acredita-se que essa coordenação do zinco modula propriedades funcionais na PPA, pois em baixa concentração ($\leq 50\mu\text{M}$) pode inibir a degradação da PPA e a sua clivagem pela α -secretase [45].

À luz do que foi exposto nesta breve revisão, a interação dos íons metálicos com o peptídeo A β , e também com a PPA, pode ser o fator principiante de uma cascata de eventos que resultam no estresse oxidativo e modificações estruturais na proteína, levando à sua agregação.

Dessa forma, a definição exata das causas primárias do estresse oxidativo na DA, o papel dos íons metálicos e do peptídeo A β , podem ser críticos para o entendimento dessa patogênese, no que diz respeito a possibilidades de tratamento para o controle da mesma. Em meio a muitas perspectivas de formas de tratamento descritas na literatura, destacamos o uso de quelantes metálicos.

1.5

O uso de quelantes metálicos

A presença de metais, contribuindo para a formação de agregados do peptídeo A β e na geração de espécies reativas de oxigênio, constitui um alvo farmacológico importante na DA. O uso de compostos com capacidade de quelar íons metálicos, especialmente no caso do cobre e do ferro, poderia atuar bloqueando o evento iniciador do estresse oxidativo: prevenindo a geração de peróxido de hidrogênio, mediada por estes metais.

O termo MPAC (*Metal-protein attenuatin compound*), tem sido atualmente utilizado para descrever o uso de quelantes para a interrupção de interações metal-ligante anormais e específicas, diferentemente dos processos de quelação comumente conhecidos. Os quelantes comuns atuam simplesmente como seqüestrantes de metais, enquanto que os MPACs são destinados a reparticionar e normalizar a distribuição de íons metálicos no corpo [65].

O clioquinol (figura 5), um MPAC ainda em fase de testes clínicos, tem se mostrado bastante promissor no tratamento da DA. O mesmo atua como eficiente quelante para os íons zinco e cobre, sendo mais eficiente para este último. Este composto tem importantes características de um composto quelante eficiente, quando comparado a outros possíveis, descritos na literatura, para o tratamento da DA, pois consegue atravessar a barreira hemato-encefálica, não afeta os níveis dos íons no restante do corpo, além de ser biodisponível oralmente [66,67].

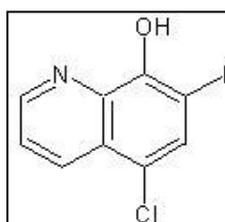


Figura 5- Estrutura do Clioquinol (extraído da ref. 66).

Chemy e colaboradores [67] avaliaram o desempenho do clioquinol em ratos transgênicos (Tg2576) com elevada deposição de A β (similar em humanos de estágio mais avançado). Após nove semanas de tratamento oral, a deposição cerebral de A β foi reduzida em 49%, acompanhado de um pequeno aumento na solubilidade (1,49% do total de A β). Em estudos preliminares realizados em humanos, foi observado que a administração do clioquinol em pacientes com DA, diminui a deterioração cognitiva [68].