

O LÓCUS CERÚLEO E SUA RELAÇÃO COM AS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA



Guilherme Garcia Galdino ¹;
Carlos Tostes Guerreiro ².

¹Discente da Faculdade Atenas de Passos.

²Professor da Faculdade Atenas de Passos

Artigo Original

Endereço para contato: Faculdade Atenas de Passos. Rua Amarantos, 1000 - Jardim
Bela Vista, Passos - MG, 37900-380. E-mail: guerreiroct@gmail.com.

Resumo

Humor, atenção e motivação são resultados da complexa rede de atividade nos sistemas neuromoduladores do cérebro. Esses estados psicológicos, mediados por múltiplos circuitos neuroquímicos, exercem profunda influência sobre os processos cognitivos de atenção, percepção e, particularmente, nossa capacidade de recuperar memórias do passado e por meio da incorporação de novos conhecimentos remodelar o complexo mnêmico. Além disso, muitos distúrbios psiquiátricos e neurodegenerativos estão relacionados à disfunção desses sistemas neuromodulatórios. Neurônios do Locus Cerúleo, núcleo do tronco cerebral localizado na porção dorsal superior da protuberância, são uma das principais fontes de noradrenalina, um neuromodulador que tem um papel fundamental em todas as atividades do prosencéfalo. Elucidar os fatores que controlam a atividade desses neurônios e o efeito da noradrenalina nas regiões-alvo é fundamental para entender como o cérebro aloca atenção e apreende o ambiente para selecionar, armazenar e recuperar informações para gerar comportamento adaptativo. O objetivo desta revisão literária é enfatizar a complexidade do Locus Cerúleo além de sua definição primária como um núcleo produtor de norepinefrina. Vários estudos recentes utilizando tecnologias inovadoras destacam como o sistema locus ceruleus-noradrenalina pode agora ser direcionado com maior precisão e resolução, a fim de entender melhor seu papel na modulação de diversos comportamentos.

Palavras-chave: Locus Cerúleo; Norepinefrina; Doenças Neurodegenerativas.

Abstract

Humor, attention and motivation are the results of the complex network of activity in brain neuromodulating systems. These psychological states, mediated by multiple neurochemical circuits, exert a profound influence on the cognitive process of attention, perception and, particularly, our ability to recover memories of the past and through the incorporation of new knowledge remodeling the mnemonic complex. In addition, many psychiatric and neurodegenerative disorders are related to the dysfunction of these neuromodulatory systems. Neurons of the Locus Coeruleus, nucleus of the brainstem located in the upper dorsal portion of the bulge, are one of the main sources of noradrenaline, a neuromodulator that plays a key role in all activities of the prosencephalon. Elucidates the factors that control the activity of these neurons and the effect of noradrenaline on the target regions is critical to understanding how the brain allocates attention and seizes the environment to select, store and retrieve information to generate adaptive behavior. The objective of this literary review is to emphasize the complexity of Locus Coeruleus in addition to its primary definition as a nucleus producing norepinephrine. Several recent studies using innovative technologies highlight the Locus Coeruleus-Noradrenaline system can now be directed with greater accuracy and resolution in order to better understand its role in the modulation of various behaviors.

Key words: Locus Coeruleus; Neurodegenerative Disease; Norepinephrine.

Introdução

O Lócus Cerúleo (LC) é um núcleo pequeno e bilateral que reside na ponte dorsal do tronco encefálico e está ligado ao hipocampo, sendo essencial para a formação de memória declarativa baseada no mesmo^{1,2}. Foi descoberto em 1786 pelo anatomista francês Félix Vicq-d'Azyr. O seu nome deriva do latim locus coeruleus, que significa “mancha azul”, dada a sua coloração azul acinzentada à vista macroscópica do tronco cerebral^{3,4}. A noradrenalina foi um dos primeiros neurotransmissores a ser identificado, sendo descoberto no Sistema Nervoso Central (SNC) pelo fisiologista sueco Ulf von Euler na década de 1940 mas foram os experimentos de Dahlström e Fuxe que identificaram o Lócus Cerúleo como a principal fonte de neurotransmissores norepinefrina no SNC^{5,6}. Apesar de conter apenas alguns milhares de neurônios, o Lócus Cerúleo libera tais substâncias em muitas regiões cerebrais anatômica e funcionalmente diversas. Em mamíferos, o LC está envolvido na modulação de numerosos comportamentos, incluindo estados de sono / vigília, atenção e memória durante tarefas cognitivas e resposta ao estresse. Em primeiro lugar, o sistema contribui para a iniciação e manutenção de estados com atividade neuronal e comportamental no prosencéfalo apropriados para a recolha de informação sensorial (por exemplo, despertar). Em segundo lugar, no estado de vigília, esse sistema modula a coleta e o processamento de informações sensoriais salientes por meio de uma diversidade de ações dependentes de concentração nos circuitos sensoriais, de atenção e memória corticais e subcorticais. Modulação dependente de norepinefrina em alterações a longo prazo na força sináptica, transcrição gênica e outros processos sugerem um papel potencialmente crítico deste sistema neurotransmissor na função e comportamento neural⁷. Apesar desses papéis complexos e diversos, várias observações levaram à crença de que o sistema Lócus Cerúleo-Norepinefrina (LC-NE) é amplamente homogêneo. A LC é composta por uma população de células densamente compactadas (□ 1600 células por LC no roedor) com uma origem embrionária comum, todas produzindo norepinefrina⁸. Nesse contexto, tem sido proposto que alterações estruturais em neurônios do Locus Cerúleo podem contribuir para o desenvolvimento e progressão de doenças neurodegenerativas^{9, 10}. Possuir um conhecimento maior em relação à morfologia,

localização precisa e circuitos funcionais em que esse importante núcleo do tronco cerebral está envolvido é fundamental. Assim, a compreensão dos efeitos, causados pelas alterações neurofisiológicas em neurônios LC afetando seus estados de excitação e suas funções autonômicas, torna-se mais precisa. O objetivo desse trabalho foi apresentar uma revisão bibliográfica da relação do LC com as principais doenças neurodegenerativas demenciais e enfatizar a complexidade do LC.

Desenvolvimento

O presente trabalho foi realizado através de revisão bibliográfica exploratória e descritiva através da pesquisa em livros e artigos científicos pesquisados nas bases de dados Pubmed, Biblioteca Virtual da Saúde, Scielo e na fonte de pesquisa Google Acadêmico. As palavras pesquisadas foram todas relacionadas com o tema da pesquisa.

Resultados e Discussão

As doenças degenerativas possuem como um dos seus principais cursos as síndromes demenciais, caracterizadas por comprometimento progressivo da função cognitiva, sobretudo do componente mnêmico e por pelo menos uma das seguintes alterações cognitivas: afasia, agnosia, apraxia ou alteração do funcionamento cognitivo. Em relação a isso, nota-se uma comorbidade patogênica entre as mudanças anatomopatológicas do Lócus Cerúleo e o desenvolvimento das síndromes demenciais^{11,12}. Entre as principais causas mais comum de demência, se destaca a Doença de Alzheimer (DA) respondendo por 60% a 70% dos casos, seguindo-se demência vascular e demência por corpos de Lewy^{13, 14}. Na DA, por exemplo, verificou-se uma perda neuronal no Lócus Cerúleo de 83% em comparação com outros núcleos subcorticais^{15,16}. Também, foi observado uma diminuição estatisticamente significativa nos níveis de noradrenalina na área central da ponte imediatamente adjacente ao Locus Cerúleo, através do qual os neurônios desse núcleo enviam projeções, afetando a fisiologia desse complexo¹⁷. A importância do sistema noradrenérgico e o papel modulatório na formação de memórias foram postulados por Kety na década de 1970^{18,19}. Uma década depois, essa hipótese foi confirmada por dados experimentais no hipocampo de roedores²⁰. Tais descobertas sugerem o papel

principal do complexo noradrenérgico na potenciação em longo prazo (LTP) hipocampal e na memória, uma vez que a LTP é considerada um mecanismo celular de aprendizagem e memória²¹. Evidenciando isso, eventos intimamente relacionados que ocorrem dentro de certa circunstância, bem como sinais ambientais que definem o contexto, são processados pelo hipocampo ventral como uma coleção de características e eventos que definem o âmbito particular no qual esses eventos ocorrem. Essa informação definidora de contexto é enviada através de projeções diretas para o córtex pré-frontal, onde conjuntos neurais desenvolvem representações distintas que podem distinguir regras contextuais durante o curso da aprendizagem. Quando os sujeitos são subsequentemente abordados com o mesmo contexto, os sinais ventrais do hipocampo que transportam as informações contextuais são enviados diretamente para o córtex pré-frontal, que então envolve as regras apropriadas para apoiar a recuperação das representações de memória apropriadas ao contexto no hipocampo dorsal^{21, 22}. A presença da proteína tau hiperfosforilada no LC que resulta em disfunção neuronal e morte celular ocorre no início da fase assintomática da doença de Alzheimer sugerindo que esse núcleo é o local inicial da patologia^{23,24}. Uma depleção neuronal de até 30% no Locus Cerúleo foi relatada na fase prodrômica (estágio de comprometimento cognitivo leve) da enfermidade, aumentando para 55% com demência diagnosticada²⁵. Tal perda quantitativa e qualitativa dos neurônios LC se correlaciona com disfunção cognitiva, incluindo memória, velocidade perceptual e capacidade visuoespacial²⁵. Evidenciando o efeito que alterações em tal estrutura do tronco cerebral possui no complexo mnêmico, observa-se na demência com corpos de Lewy acúmulo de alfa-sinucleína (proteína pré-sináptica) contendo corpos de Lewy e uma perda de células neuronais ao longo de todo o comprimento do LC^{26,27}. Os corpos de Lewy intraneuronais afetam a atividade da tirosina hidroxilase (TH), potencialmente interferindo na síntese normal de catecolaminas²⁸. Desse modo, uma grande quantidade de circuitos neuroquímicos, dependentes do processo afetado, são desabilitados, podendo resultar em manifestações patológicas sobre as funções cognitivas. Recentes avanços nas técnicas de neuroimagem não invasiva permitem agora a avaliação in vivo do LC usando

ressonância magnética, abrindo a possibilidade de rastrear alterações de LC como um biomarcador para a disfunção noradrenérgica^{29,30,31,32,33}. A utilidade dessa abordagem para a pesquisa clínica dependerá se a imagem de LC em combinação com biomarcadores estabelecidos pode ajudar a melhor organizar doenças neurodegenerativas e caracterizar indivíduos positivos para biomarcadores antes do início da demência. A imagem por ressonância magnética de LC também pode ter implicações importantes em ensaios clínicos como uma ferramenta de estratificação para prever o sucesso do tratamento de estudos de intervenção farmacológica visando o sistema noradrenérgico³⁴.

Considerações Finais

Considerando que os circuitos neuroquímicos do Locus Cerúleo estão ainda pouco esclarecidos, compreende-se que entre as principais medidas frente as pesquisas sobre o LC, reside na criação de estudos longitudinais cuidadosamente projetados em envelhecimento saudável, juntamente, a uma análise criteriosa de fisiopatologias cognitivas. Enfim, diante desse projeto, detectar de forma mais precisa como a integridade do LC está relacionada com sintomas cognitivos e alterações cerebrais funcionais nos estágios iniciais das doenças neurodegenerativas produzirá uma visão mais clara e perspicaz a cerca dos resultados encontrados.

Referências

1. LOUGHLIN, S.E; FOOTE, S.L; GRZANNA, R. Efferent projections of the nucleus locus coeruleus: morphological subpopulations have different efferent targets. *Neuroscience* 1986; 18: p. 307-319.
2. EICHENBAUM, Howard. Memory: organization and control. *Annual Review of Psychology* 2016; 68: 19-45.
3. SINGEWALD, Nicolas; ATHINEOS, Philippu. Release of neurotransmitters in the locus coeruleus. *Progress in Neurobiology* 1998; 56: p.237-267.
4. XAVIER, M.J.M. Microscopic Anatomy of the Central Nervous System. Lisboa: Ed Livraria Sá da Costa 1981, 3ªed.
5. US Von Euler. Sympathin on adrenergic nerve fibers. *J. Physiol* 1946; 105: p. 26.
6. DAHLSTROM, Annica; FUXE, Kjell. Evidence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I, Demonstration of monoamines in brainstem neuron cell bodies. *Acta Physiologica Scandinavica* 1964; 62: p 231-255.
7. BERRIDGE, Craig W; WATERHOUSE, Barry D. The locus coeruleus-noradrenergic system: behavioral state modulation and state-dependent cognitive processes. *Brain Research Reviews* 2003; 42, p. 33 – 84.
8. ROBERTSON, Sabrina D. et al. Developing Origins of Central Norepinephrine Neuron Diversity. *Nat. Neurosci.* 2013; 16: p. 1016-1023.

9. BONDAREFF, W. et al. Neuronal degeneration in locus coeruleus and cortical correlates of Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disorder* 1987; 1: 256–262.
10. SUGIYAMA, H. et al. Neuroaxonal dystrophy combined with diffuse Lewy body disease in a young adult. *Clin. Neuropathol* 1993; 12: p. 147–152.
11. MARIEN, M.R.; COLPAERT, F.C; ROSENQUIST, A.C. Noradrenergic Mechanisms in Neurodegenerative Diseases: A Theory. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2004; 45: p. 38 – 78.
12. POLAK, P.E; KALININ, S; FEINSTEIN, D.L. Locus coeruleus norepinephrine damages and reductions in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain* 2011; 134: p. 665 - 677
13. World Alzheimer's Report. Alzheimer's Disease International; London, 2009.
14. FARLOW, M. Alzheimer disease. In: Fillit HM, Rockwood K, Woodhouse K, organizadores. *Brocklehurst's Textbook of geriatric medicine and gerontology*. 7th Edition. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2010. p. 411-420.
15. LYNESS, Scott ; ZAROW, Chris; CHUI, Helena. Neuron loss in key cholinergic and aminergic nuclei in Alzheimer disease: a meta-analysis. *Neurobiology of Aging* 2003; 24: p. 1-23.
16. ZAROW, Chris et al. Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson diseases. *Arch Neurol* 2003;. 60: p. 337-41.
17. POLAK, Paul; KALININ, Sergey; FEINSTEIN, Douglas. Locus coeruleus norepinephrine damages and reductions in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain* 2011; 134: p. 665 – 677.
18. KETY, Seymour. Biogenic amines in the central nervous system: their possible roles in arousal, emotion and learning. In: Schmitt FO, editor. *The Second Neuroscience Study Program*. New York: Rockefeller University Press; 1970. p. 324-335.
19. KETY, Seymour. The possible role of adrenergic cortex systems in learning. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 1972; 50: p. 376-89.
20. NEUMAN, R, HARLEY C. Long-lasting potentiation of the dentate gyrus population spike by norepinephrine. *Brain Res* 1983; 273: p. 162-5.
21. BLISS, T; COLLINGRIDGE, G. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361: p. 31-9.
22. EICHENBAUM, Howard. Memory: organization and control. *Annual Review of Psychology* 2016; 68: p. 19-45.
23. BRAAK, Heiko; DEL TREDICI, Kelly. Where, When, and How Does a Sporadic Alzheimer's Disease Begin? *Current Opinion Neurol* 2012; 25: p- 708-14.
24. ARENDT, Thomas et al. Early neurone loss in Alzheimer's disease: cortical or subcortical? *Acta Neuropathol Commun* 2015; 3: p. 10.
25. KELLY, Sarah et al. Cellular and molecular pathology of locus coeruleus during the progression of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun* 2017; 5: p. 8.
26. GERMAN, Dwight et al. Disease-specific patterns of locus coeruleus cell loss. *Ann Neurol* 1992; 32: p. 667-76.
27. THEOFILAS, Panos et al. Locus Coeruleus volume and cell population changes during Alzheimer's disease progression: a stereological study in human postmortem brains with potential implication for an early-stage biomarker discovery. *Alzheimer Dement* 2017; 13: p. 236-46
28. TABREZ, Shams et al. A synopsis on the role of tyrosine hydroxylase in Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord - Drug Targets* 2012; 11: p. 395–409.
29. SASAKI, Makoto et al. Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus coeruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroreport* 2006; 17: p- 1215–8.
30. KEREN, Noam et al. In vivo mapping of the human locus coeruleus. *NeuroImage* 2009; 47: p. 1261-7.
31. CLEWETT, David et al. Neuromelanin marks the point: identifying a biomarker of cognitive reserve locus coeruleus in healthy aging. *Neurobiol Aging* 2016; 37: p. 117-26.
32. BETTS, Matthew et al. In vivo MRI assessment of the human locus coeruleus along its rostrocaudal extent in young and older adults. *NeuroImage* 2017; 163: p. 150–59.
33. PRIOVOULOS, Nikos et al. High-resolution in vivo imaging of human locus coeruleus by magnetization transfer MRI at 3 T and 7 T. *NeuroImage* 2018; 168: p. 427–38.
34. BETTS, Matthew et al. Locus Coeruleus imaging as a biomarker for noradrenergic dysfunction in neurodegenerative diseases. *Brain* 2019; 0; p 0-14.