

## EFEITO PROTETOR DA LIBERAÇÃO DE IRISINA DURANTE O EXERCÍCIO NA DISFUNÇÃO DE MEMÓRIA EM PACIENTES COM ALZHEIMER

Clara Helena Cordeiro Campos  
clarinhacordeiro2003@gmail.com  
Eduardo Goy Ogasawara  
Gabriela Cristina Leme de Carvalho  
Isabela Vieira Mion  
Mariane Yoshie Sato  
Theresa Rachel Jacinto de Souza Bomfim

**INTRODUÇÃO:** Doenças neurológicas atingem cerca de 1 bilhão de pessoas ao redor do globo e a estimativa é que tal índice aumente com o passar dos anos. Dentre tais doenças, destaca-se o Alzheimer (AD), uma doença neurodegenerativa sem cura, na qual há a diminuição ou perda de sinapses importantes que podem causar um comprometimento significativo da capacidade cognitiva, motora e física. A patogenia do Alzheimer ainda não está totalmente elucidada, entretanto, estudos demonstram uma evidente relação entre o AD e a Irisina. Dado isso, alguns dos efeitos mais reconhecidos do exercício no músculo são mediados pelo co-ativador-1 $\alpha$  do receptor  $\gamma$  ativado por proliferador de peroxisoma (PGC-1 $\alpha$ ), que estimula a expressão do domínio da proteína transmembrana fibronectina tipo III contendo 5 (FNDC5). O FNDC5 parece sofrer uma clivagem proteolítica, liberando um pequeno fragmento, a irisina (os restantes 112 resíduos de aminoácidos) no sangue. Ela é um hormônio sintetizado de forma endógena durante a prática de exercícios físicos e estimula a produção de Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), uma neurotrofina, situada no principalmente no hipocampo e córtex cerebral, responsável pela persistência de neurônios e manutenção da plasticidade sináptica, sendo essa via uma das possíveis explicações para a patogênese do AD e, possivelmente, um importante alvo para fármacos. **PERCURSO TEÓRICO:** O presente trabalho objetivou abordar como a proteína Irisina atua na fisiopatologia da AD, e como o exercício físico se relaciona com tal proteína. A estratégia de busca cruzou os descritores referenciados no MeSH “Alzheimer”, “FNDC5” e “exercise” pelo operador booleano “AND” na base de dados PubMed. Como critérios de inclusão, definiram-se o período de 2019 a 2022 e em inglês. Utilizaram-se como critérios de exclusão: publicações que não abordassem exclusivamente a proteína FNDC5 relacionada ao exercício físico, artigos cujo foco não fosse o mal de Alzheimer, revisões e estudos não realizados em animais. Ao aplicar a estratégia de busca, selecionou-se dois artigos. Um demonstrou que fatias corticais expressam FNDC5/irisina e respondem à irisina recombinante exógena ativando a via de memória cAMP/PKA/CREB42. Além disso, mostra ainda que a irisina bloqueia a ligação de A $\beta$ O (oligômeros A) aos neurônios e previne eIF2 $\alpha$ -P induzido por A $\beta$ O e a inibição da síntese de proteínas. Dado isso, vale ressaltar que esses eventos são essenciais para a falha de sinapse e memória em modelos de AD. Outro fator que prova isso é a redução dos níveis de FNDC5/irisina no cérebro e no LCR (líquido cefalorraquidiano) em pacientes com AD, pois sugere uma relação específica com o SNC e quando esses níveis são aumentados há uma melhora nas sinapses e na memória do indivíduo ou dos camundongos testados. Porém, a diminuição de FNDC5/irisina não é uma causa provável de comprometimento cognitivo precoce na AD, mas pode contribuir para defeitos de memória à medida que a doença progride.

Contudo, há uma correlação positiva entre idade e irisina no LCR em indivíduos controle, pois o aumento de FNDC5/irisina cerebral durante o envelhecimento pode ser parte de um mecanismo endógeno de enfrentamento com os muitos desafios enfrentados pelo envelhecimento do cérebro. Destaca-se que a administração periférica do AdFNDC5 levou a aumentos no hipocampo de FNDC5/irisina e protegeu os camundongos contra o comprometimento da memória induzido por A $\beta$ Os. Ademais, o FNDC5/irisina periférico está relacionado com a preservação dos níveis de FNDC5/irisina do hipocampo, da plasticidade sináptica e da memória em camundongos com DA. Dessa forma, o exercício físico pode ser uma estratégia não farmacológica para aumentar o FNDC5/irisina hipocampal em pacientes com risco de desenvolver DA ou em pacientes que já apresentam comprometimento cognitivo. Portanto, o uso da irisina como estratégia terapêutica teria como finalidade a proteção das sinapses e, assim, a prevenção do avanço de um declínio cognitivo nos pacientes que já possuem AD. **CONCLUSÃO:** Conclui-se, perante os dados coletados, que maiores níveis de Irisina ajudariam a melhorar os sintomas de pacientes com AD, ou ainda atuar como um fator de proteção para aqueles que possuem risco de desenvolvê-la. Além disso, também percebe-se a relação entre maiores taxas de exercício físico e estimulação da produção dessa proteína, aumentando suas quantidades hipocampais.

**PALAVRAS-CHAVE:** Alzheimer, FNDC5 e exercício.

#### **REFERÊNCIAS:**

LOURENCO, M. V. et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. **Nature Medicine**, v. 25, n. 1, p. 165-175, jan. 2019.

ISLAM, M. R. et al. Exercise hormone irisin is a critical regulator of cognitive function. **Nature Metabolism**, v. 3, n. 8, p. 1058-1070, ago. 2021.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2022 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer'S & Dementia**, v. 18, n. 4, p. 700-789, 14 mar. 2022. Wiley.