

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOBIOLOGIA

RAYANNE POLETTI GUIMARAES

**Papel da enzima fosfodiesterase 10A na atividade dos neurônios
espinhosos médios estriatais durante a ocorrência das discinesias
induzidas pela L-DOPA**

Ribeirão Preto

2021

RAYANNE POLETTI GUIMARAES

**Papel da enzima fosfodiesterase 10A na atividade dos neurônios
espinhosos médios estriatais durante a ocorrência das discinesias
induzidas pela L-DOPA**

Dissertação apresentada ao Departamento de
Psicologia da Faculdade de Filosofia, Ciências e
Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São
Paulo como requisito parcial para obtenção do
título de Mestre (a) em Ciências

Área de concentração: Psicobiologia

Orientador: Prof. Dr. Fernando Eduardo Padovan
Neto

Ribeirão Preto

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Rayanne Poletti Guimarães

Papel da enzima fosfodiesterase 10A na atividade dos neurônios médios estriatais durante a ocorrência das discinesias induzidas pela L-DOPA

Orientador: Prof. Dr. Fernando Eduardo Padovan-Neto

Ribeirão Preto, 2021

75 p.:il.;

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto/USP

Área de concentração: Psicobiologia

1. L-DOPA 2. Fosfodiesterase 3. Discinesia 4. Parkinson 5. Eletrofisiologia

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Rayanne Poletti Guimarães

Título: *“Papel da enzima fosfodiesterase 10A na atividade dos neurônios médios estriatais durante a ocorrência das discinesias induzidas pela L-DOPA”*

Dissertação apresentada ao Departamento de Psicologia da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo como requisito parcial para obtenção do título de Mestre (a) em Ciências

Área de concentração: Psicobiologia

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Orientador: Prof. Dr. Fernando E. Padovan-Neto

Instituição: Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto - USP

Assinatura: _____

Nome: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Nome: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

*“If the doors of perception were cleansed, everything would
appear to man as it is, infinite.”*

The Marriage of Heaven and Hell – William Blake

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Fernando E. Padovan-Neto pela orientação impecável, pela paciência, pela dedicação, por todo suporte e apoio dados desde antes mesmo da matrícula, pelos cafés e por todo aprendizado profissional e pessoal, meus eternos agradecimentos por essa oportunidade!

À Profa. Dra. Márcia Mortari, por ser minha inspiração na ciência, pelos ensinamentos, pelo e por sempre ter me encorajado, jamais esquecerei.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) por todo apoio e suporte financeiro para realização deste trabalho através da bolsa de mestrado, processo 2018/12956-5.

Agradeço aos meus pais Raynner e Mariana por serem tão companheiros, por todo exemplo, apoio, amizade, paciência, e por nunca terem deixado faltar o amor, vocês são a minha base. À minha irmã Maryanne, por todo companheirismo, cumplicidade e por todo apoio emocional, saber que tenho você como irmã faz toda a diferença nos meus dias. Aos meus avós Rosi, Nadir, Deusdedit e Dorotéia (em memória), por todo carinho e amor do mundo. À Beatriz, pelos dias de felicidades infinitas, por todo amor, pelo imenso apoio durante a escrita deste trabalho e por resignificar tantas coisas.

A todos os meus amigos de Brasília, em especial meus parceiros de vida: Higor Gabriel, Anna, Fernanda, Lívia e Natuzza, por todo suporte, pelo apoio emocional, pelos momentos mais felizes e por deixarem a vida mais leve, vocês são incríveis. Agradeço também aos meus amigos cientistas: Luís e Tiago, por me inspirarem diariamente e por todo o exemplo.

Aos meus amigos em Ribeirão Preto, em especial: Adriana, Thamyris, Caio, Leonardo, Ananda, por me acompanharem de perto durante este trabalho, pelos momentos incríveis, pela amizade e companheirismo.

Aos meus amigos do laboratório e do bloco 6, em especial: Ana Luisa, Bruna, Keila, Carlos, Danilo, Mirella e Lívea, por toda ajuda, todos os ensinamentos, desabafos, cafés e lanches, que sorte poder ter conhecido vocês.

Ao Departamento de Psicologia da Universidade de São Paulo – *campus* Ribeirão Preto e a todos os funcionários, pelo suporte e apoio.

Aos animais que doaram suas vidas pela pesquisa, meu imenso agradecimento e todo o meu respeito.

RESUMO

Poletti-Guimarães, R. **Papel da enzima fosfodiesterase 10a na atividade dos neurônios médios estriatais durante a ocorrência das discinesias induzidas pela L-Dopa.** 2021. 75 p. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo

O tratamento da Doença de Parkinson (DP) com L-DOPA a longo prazo é associado a efeitos colaterais chamados discinesias induzidas por L-DOPA (LIDs). O estriado é uma estrutura chave dos núcleos da base relacionado com as LIDs. Os neurônios espinhosos médios (MSNs) constituem aproximadamente 95% dos neurônios do estriado e compõe as vias diretas e indiretas do controle motor. O tratamento crônico com L-DOPA é capaz de modular essas vias. Muitas evidências sugerem que as LIDs surgiriam como resultado de um desequilíbrio entre as vias diretas e indiretas. A enzima fosfodiesterase 10A (PDE10A) é expressa principalmente em MSNs no corpo estriado e metaboliza os segundos mensageiros (cAMP e cGMP), exercendo assim uma forte modulação da atividade dos MSNs. Assim, nossa hipótese é de que a inibição da fosfodiesterase 10A teria um efeito antidiscinético ao modular a atividade dos MSNs. Todos os procedimentos foram aprovados pelo comitê de ética local (CEUA-FFCLRP / USP (18.5.35.59.5)).

Palavras-chave: Discinesia, L-DOPA, Fosfodiesterase 10A, Eletrofisiologia, Parkinson.

ABSTRACT

Poletti-Guimarães, R. **Role of the phosphodiesterase 10A in the activity of medium spiny striatal neurons during the occurrence of L-DOPA induced dyskinesias.** 2021. 75 p. Master's Dissertation - Faculty of Philosophy, Sciences and Letters of Ribeirão Preto, University of São Paulo

Long-term treatment of Parkinson's disease (PD) with L-DOPA is associated with side effects called L-DOPA-induced dyskinesias (LIDs). The striatum is a key structure of the striatum related to the LIDs. The medium spiny neurons (MSNs) constitute approximately 95% of the striatal neurons and comprise the direct and indirect motor control pathways. Chronic treatment with L-DOPA is able to modulate these pathways. Much evidence suggests that LIDs would emerge as a result of an imbalance between direct and indirect pathways. The enzyme phosphodiesterase 10A (PDE10A) is expressed mainly in MSNs in the striatum and metabolizes the second messengers (cAMP and cGMP), thus exercising a strong modulation of the activity of MSNs. Thus, our hypothesis is that the inhibition of phosphodiesterase 10A would have an antidyskinetic effect by modulating the activity of MSNs. All procedures were approved by the local ethics committee (CEUA-FFCLRP/USP (18.5.35.59.5)).

Keywords: Dyskinesia, L-DOPA, Phosphodiesterase 10A, Electrophysiology, Parkinson.

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1: ILUSTRAÇÃO EXEMPLIFICANDO AS PRINCIPAIS ESTRUTURAS ENVOLVIDAS NO CONTROLE MOTOR NOS NÚCLEOS DA BASE EM HUMANOS. ADAPTADO DE [HTTPS://WWW.PHYSIO-PEDIA.COM](https://www.physio-pedia.com) _____ 12**
- FIGURA 2: ESQUEMA ILUSTRANDO AS PRINCIPAIS ESTRUTURAS, VIAS E NEUROTRANSMISSORES DO CONTROLE MOTOR NOS NÚCLEOS DA BASE. _____ 17**
- FIGURA 3: ESQUEMA ILUSTRANDO A SINALIZAÇÃO MOLECULAR NOS NÚCLEOS DA BASE. 23**

SUMÁRIO

FICHA CATALOGRÁFICA	3
FOLHA DE APROVAÇÃO	4
AGRADECIMENTOS	6
RESUMO.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
ABSTRACT	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
LISTA DE FIGURAS.....	9
SUMÁRIO.....	10
1 INTRODUÇÃO	11
NÚCLEOS DA BASE E CONTROLE MOTOR	12
DOENÇA DE PARKINSON.....	15
FOSFODIESTERASE 10A.....	22
2 OBJETIVOS	25
4 RESULTADOS	26
5 DISCUSSÃO	27
6 CONCLUSÃO.....	28
REFERÊNCIAS	30

1 INTRODUÇÃO

NÚCLEOS DA BASE E CONTROLE MOTOR

Anatomia e fisiologia dos núcleos da base. Os núcleos da base são compostos por um conjunto de regiões neuroanatômicas que tem como uma de suas principais funções modular e controlar os movimentos. As principais regiões dos núcleos da base relacionadas a função motora são: globo pálido externo (GPe) e interno (GPi), núcleo subtalâmico (NST), substância negra compacta (SNc) e reticulada (SNr) e o estriado, composto pelos núcleos caudado e putamen, e estrutura de maior foco deste trabalho (SMITH et al., 2004; STEINER; TSENG, 2017) (Figura 1).

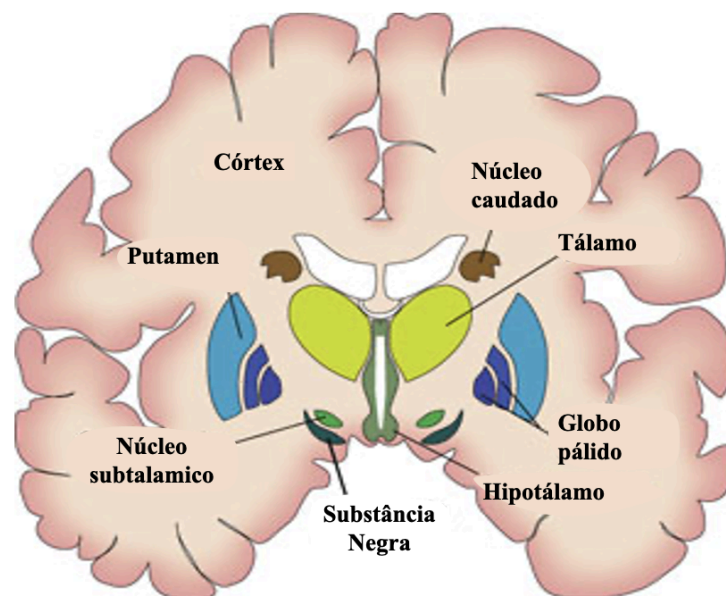


Figura 1: Ilustração exemplificando as principais estruturas envolvidas no controle motor nos núcleos da base em humanos. Adaptado de <https://www.physio-pedia.com>

O estriado (composto pelos núcleos caudado e putamen em humanos) é a maior estrutura que compõe os núcleos da base e a principal região relacionada ao processamento das informações motoras. Cerca de 95% da população neuronal do estriado é composta por neurônios de projeção, chamados de neurônios espinhosos médios (MSNs), que são os principais alvos de entrada e de saída de informações do estriado. Os MSNs são neurônios morfológicamente caracterizados principalmente por grande quantidade de espinhas nos dendritos e projeções colaterais, e utilizam o ácido gama-aminobutírico (GABA) como

neurotransmissor, desempenhando papel inibitório sobre as regiões para onde se projetam (STEINER; TSENG, 2017).

Os MSNs são subdivididos de acordo com seu alvo de projeção, expressão de tipos específicos de receptores dopaminérgicos e co-localização de neuropeptídeos. De acordo com o modelo clássico de funcionamento dos núcleos da base (DELONG, 1990), os neurônios que compõem a via direta (dMSNs), ou via estriato-nigral, se projetam para a substância negra reticulada (SNr) e tem como característica celular a expressão de receptores dopaminérgicos do tipo D1 e dos neuropeptídeos dinorfina e substância P. Os neurônios que compõem a via indireta (iMSNs), ou via estriato-palidal, se projetam para globo pálido externo, e suas características celulares principais são a expressão de receptores dopaminérgicos do tipo D2 e do neuropeptídeo encefalina (DELONG, 1990; GERFEN et al., 1990).

Além disso, a menor parte da população neuronal do estriado é composta por interneurônios. Os interneurônios são classificados de acordo com a expressão de neuropeptídeos e neurotransmissores, e são subdivididos em pelo menos seis principais grupos: (i) grandes interneurônios colinérgicos, identificados através da expressão de acetilcolina transferase (ChAT), (ii) interneurônios GABAérgicos que expressam parvalbumina, (iii) interneurônios GABAérgicos que expressam calretinina, (iv) interneurônios que expressam somatostatina, óxido nítrico sintase (nNOS) e NADPH-diaforase, (v) interneurônios de potencial de ação de baixo limiar (LTS), expressam canais de cálcio com baixo limiar de disparo e (vi) interneurônios GABAérgicos que expressam tirosina hidroxilase (STEINER; TSENG, 2017).

Dopamina. A dopamina é um dos principais neurotransmissores envolvidos no processamento do controle motor nos núcleos da base. Os neurônios dopaminérgicos são caracterizados pela expressão da enzima tirosina-hidroxilase, que participa do processo de conversão da L-DOPA (molécula precursora dopamina) em dopamina no meio intracelular (BJORKLUND; A, 1984; GERFEN; HERKENHAM; THIBAUT, 1987). A SNc e a área tegmental ventral (ATV) dão origem às principais vias dopaminérgicas, a via nigro-estriatal, mesolímbica e a via mesocortical. A via nigro-estriatal tem papel fundamental na modulação dos sinais glutamatérgicos provenientes das aferências do córtex e do tálamo nos MSNs estriatais, e se projeta da SNc para os núcleos caudado e putâmen, disponibilizando a dopamina necessária para auxílio do processamento do controle motor nos núcleos da base (COOPER; BLOOM; ROTH, 2003; STEINER; TSENG, 2017).

A dopamina desempenha funções opostas nas vias direta e indireta do controle motor, uma vez que cada uma das vias expressa receptores dopaminérgicos de tipos diferentes. Os receptores dopaminérgicos do tipo D1 (compostos pelos subtipos D1 e D5) são acoplados a uma proteína G estimulatória (G_s e G_{olf}), então, quando a dopamina se liga ao receptor do tipo D1, ativa a proteína G estimulatória e resulta em atividade excitatória sobre os neurônios. Os receptores dopaminérgicos do tipo D2 (compostos pelos subtipos D2, D3 e D4) são acoplados a uma proteína G inibitória (G_i), então, quando a dopamina se liga ao receptor do tipo D2, ativa a proteína G inibitória e resulta em atividade inibitória sobre os neurônios (STEINER; TSENG, 2017).

Controle motor nos núcleos da base. O modelo clássico do funcionamento e controle motor dos núcleos da base compreende diversos mecanismos neurofisiológicos mais complexos relacionados a circuitaria que envolve o estriado e outras estruturas cerebrais. As principais aferências que chegam ao estriado são projeções glutamatérgicas provenientes do córtex e do tálamo, que exercem atividade excitatória sobre os MSNs. Os MSNs irão se projetar para estruturas cerebrais distintas, caracterizando as vias direta e indireta do controle motor (STEINER; TSENG, 2017) (Figura 2-A).

Na via direta, os MSNs vão se projetar para o complexo formado pelo GPi e SNr, exercendo função inibitória através do neurotransmissor GABA. Esse complexo exercerá atividade inibitória GABAérgica tônica sobre os neurônios pré-motores excitatórios presentes no tálamo, estrutura que se projeta para o córtex, fechando a circuitaria (STEINER; TSENG, 2017) (Figura 2-A).

Na via indireta, os MSNs vão se projetar para GPe, através de projeções GABAérgicas, exercendo função inibitória. O GPe, por sua vez, também irá se projetar ao NST com função inibitória através do neurotransmissor GABA. Por último, o NST irá se projetar para os núcleos de saída GPi/SNr exercendo função excitatória através do neurotransmissor glutamato. Assim, ao excitar o complexo GPi/SNr, os neurônios provenientes do NST são capazes de desinibir a atividade inibitória GABAérgica tônica do complexo GPi/SNr, fazendo com que os núcleos de saída consigam exercer sua atividade inibitória tônica sobre os neurônios pré-motores presentes no tálamo (DELONG; WICHMANN, 2007; GERFEN et al., 1990; STEINER; TSENG, 2017) (Figura 2-A).

Dados os conceitos apresentados, o que propõe o modelo binário clássico de funcionamento dos núcleos da base é que a ação excitatória da dopamina sobre os neurônios

da via direta estimulatória e facilitatória o movimento, enquanto a ação inibitória da dopamina sobre os neurônios da via indireta inibiriam o movimento, compondo então as duas principais vias do controle motor nos núcleos da base. O desequilíbrio entre essas vias e a disfunção do sistema dopaminérgico estão relacionados com diversos distúrbios do controle motor, como a doença de Huntington e a doença de Parkinson (GERFEN et al., 1990). Um outro modelo, propõe ainda a existência de uma via do controle motor denominada hiperdireta, e sugere que o córtex envia projeções diretamente ao NST, o que resultaria em uma neurotransmissão mais rápida do que o que acontece nas vias direta e indireta (NAMBU; TOKUNO; TAKADA, 2002).

DOENÇA DE PARKINSON

Histórico e incidência. Em 1817, ao publicar um ensaio intitulado “Ensaio Sobre a Paralisia Agitante”, James Parkinson descreveu pela primeira vez os sintomas de uma condição patológica que posteriormente viria a ser conhecida como a doença de Parkinson (DP). Alguns dos principais sintomas da DP já se encontravam nessa publicação, porém apenas em 1888 um renomado neurologista do século XIX, Jean-Martin Charcot, acrescentou algumas características-chave da doença, como a bradicinesia (dificuldade de iniciar um movimento) e a rigidez postural, e a nomeou Doença de Parkinson. Apesar das observações feitas a respeito dos principais sintomas e características da doença, ainda não se sabia quais mecanismos patológicos estavam relacionados à causa da doença. Apenas em 1893, Paul Blocq e George Marinesco sugeriram que a substância negra (SN) estaria envolvida e desde então uma série de descobertas vêm contribuindo para elucidação dos mecanismos patológicos da doença (OBESO et al., 2017; PARENT; PARENT, 2010).

No momento, a doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum no mundo, sendo a primeira a doença de Alzheimer. Cerca de 1% da população mundial acima de 60 anos possui o diagnóstico da doença de Parkinson (TYSNES; STORSTEIN, 2017). Uma estimativa realizada pelo Global Burden of Disease Study demonstrou que o número de pacientes com DP no mundo vai quase dobrar de 7 milhões (estimativa de 2015) para 13 milhões em 2040, sugerindo que doenças neurodegenerativas como a DP possam se tornar um problema ainda maior para a sociedade (JANKOVIC; TAN, 2020).

Fisiopatologia da DP. A DP tem como características neuropatológicas principais a neurodegeneração progressiva crônica de neurônios dopaminérgicos na SNc e a aglomeração de placas de proteínas contendo α -sinucleína, conhecidas também como corpos de Lewy (GIBB; LEES, 1988). Visto que os neurônios dopaminérgicos da SNc projetam seus axônios para o estriado por meio da via nigro-estriatal, a neurodegeneração de neurônios na SNc acarreta em um déficit dopaminérgico no estriado (STEINER; TSENG, 2017).

A ausência de dopamina no estriado acarreta no desequilíbrio das atividades das vias direta e indireta do controle motor, o que, por sua vez, é responsável pelos principais sintomas motores da DP: a acinesia (dificuldade em iniciar movimentos), bradicinesia (lentidão dos movimentos), rigidez muscular e o tremor de repouso (DEXTER; JENNER, 2013; OBESO et al., 2008; TYSNES; STORSTEIN, 2017)

Mais detalhadamente, a ausência da dopamina no estriado irá acarretar em aumento da atividade dos MSNs da via indireta e, conseqüentemente, na inibição do GPe e desinibição NST. A atividade excitatória do NST, por sua vez, exerce atividade excitatória no complexo GPi/SNr, que possui atividade inibitória GABAérgica tônica, e exercerão forte atividade inibitória sobre os neurônios pré-motores talâmicos (GERFEN et al., 1990) (Figura 2-B). Sendo assim, a ausência de dopamina na DP resulta em maior atividade da via indireta do estriado, causando os principais sintomas motores da doença.

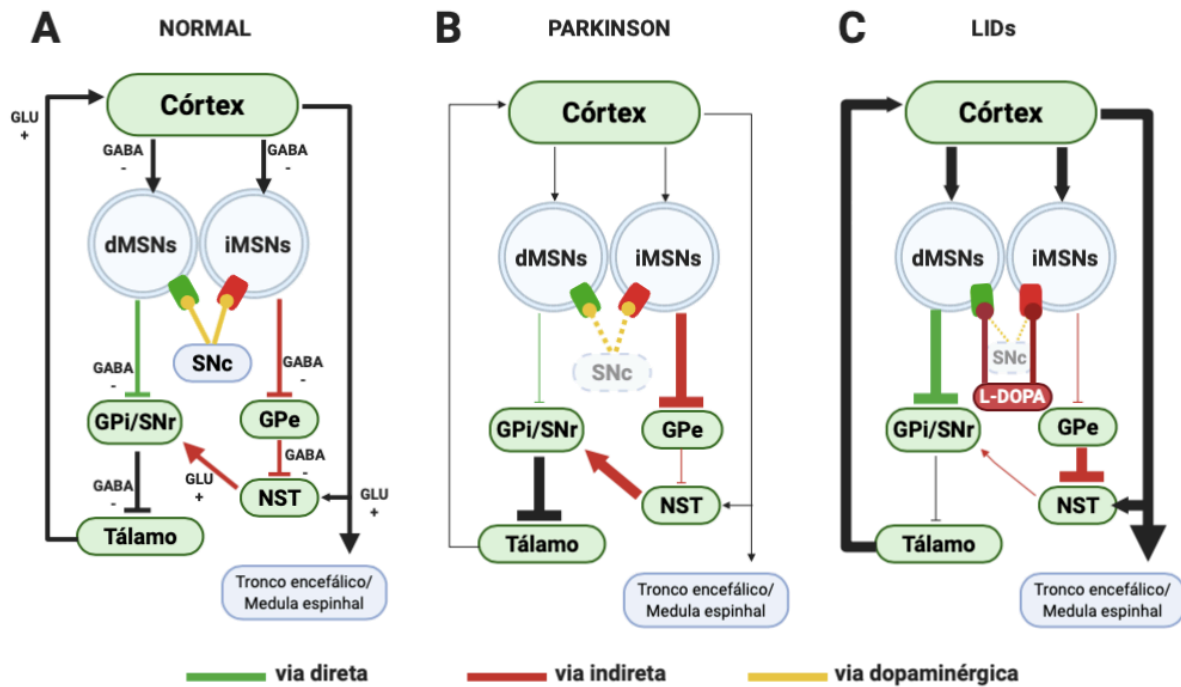


Figura 2: Esquema ilustrando as principais estruturas, vias e neurotransmissores do controle motor nos núcleos da base.

(A) Vias direta e indireta em condições normais; (B) Alteração na atividade das vias direta e indireta na doença de Parkinson; (C) Alteração na atividade das vias direta e indireta nas LIDs. As linhas grossas representam aumento na atividade da via e as linhas finas representam a redução da atividade. Via direta ilustrada em verde, via indireta ilustrada em vermelho e via dopaminérgica ilustrada em amarelo. (dMSN = neurônios espinhos médios estriatais da via direta; iMSN = neurônios espinhos médios estriatais da via indireta; D1 = receptores dopaminérgicos do tipo D1; D2 = receptores dopaminérgicos do tipo D2; SNc = substância negra compacta; GPi = globo pálido interno; SNr = substância negra reticulada; GPe = globo pálido externo; NST = núcleo subtalâmico; GLU = neurotransmissor glutamato; GABA = neurotransmissor GABA). Criado com BioRender.

Além dos sintomas motores, os pacientes apresentam também sintomas não-motores, como por exemplo, comprometimento do olfato, distúrbios gastrointestinais e do sono, distúrbios psicológicos como depressão e ansiedade, fadiga, dentre outros (PFEIFFER, 2016). Esses sintomas muitas vezes podem aparecer antes mesmo dos sintomas motores, visto que os sintomas motores clássicos da DP só começam a se manifestar após perda de 70-80% dos neurônios dopaminérgicos da SNc (OBESO et al., 2017; WIRDEFELDT et al., 2011).

A causa da neurodegeneração dopaminérgica ainda não é conhecida. Estudos apontam que não há apenas um fator, mas vários envolvidos na patogênese na DP, como o estresse oxidativo, a neuroinflamação, excitotoxicidade, acúmulo de proteínas, disfunção mitocondrial, dentre outros (DAUER; PRZEDBORSKI, 2003; XILOURI; BREKK; STEFANIS, 2013).

Além disso, diversos estudos sugerem a relação com fatores genéticos e também epigenéticos (quando há influências ambientais) nos processos de morte celulares que estão envolvidos na DP. Visto isso, os mecanismos patogênicos envolvidos na DP ainda precisam ser melhor elucidados.

Tratamento da doença de Parkinson. Visto que a ausência de dopamina é a principal causa dos sintomas motores da DP, a reposição não fisiológica da dopamina é, geralmente, a primeira escolha. Porém, essa reposição não é feita através da administração de dopamina porque sua carga molecular não permite sua passagem pela barreira hematoencefálica. Uma estratégia para esse problema, foi utilizar a molécula precursora da dopamina, conhecida como L-DOPA ou Levodopa (OSTER; SORKIN, 1942), que tem sua passagem pela barreira hematoencefálica facilitada através de transportadores de aminoácido, por sua semelhança estrutural. Dentre as farmacoterapias sintomáticas, a L-DOPA demonstrou rápida capacidade de reverter a hipocinesia causada pela DP (HORNYKIEWICZ, 2010).

Após ser transportada para dentro dos neurônios através de transportadores de aminoácidos, a L-DOPA é convertida em dopamina através da enzima dopa-descarboxilase neuronal (JENNER, 2004; MARSDEN; PARKES; QUINN, 1981). Porém, apenas uma pequena fração da L-DOPA chega ao seu alvo, devido a presença da dopa-descarboxilase periférica, enzima que converte a L-DOPA em dopamina, e COMT periférica, enzima que degrada a dopamina. Por isso, a L-DOPA tem sido constantemente associada a outros fármacos capazes de inibir a atividade dessas enzimas, como a Benserazida e a Carbidopa (inibidores da DOPA descarboxilase periférica), a Entacapona (inibidor da COMT), dentre outros, o que gera maior eficiência para o tratamento (DONG et al., 2016).

Apesar da sua eficácia, a L-DOPA também é conhecida por apresentar complicações motoras e efeitos colaterais relacionados ao seu uso prolongado. Uma das complicações motoras mais citada é o aparecimento de movimentos involuntários anormais (AIMs), conhecidos também como discinesias induzidas por L-DOPA (LIDs). Por isso a busca por novos fármacos e novas formas de terapia tem sido constante (STEINER; TSENG, 2017).

A busca por tratamentos mais eficientes para a DP é constante e vêm abrangendo diversas formas de inovação além da farmacoterapia. Atualmente os tratamentos mais comuns são focados em atenuar os sintomas motores da doença, as farmacoterapias mais comumente utilizadas são: A Levodopa, combinada a outros fármacos citados anteriormente; Agonistas dopaminérgicos, os mais comum são ropinirole, pramipexol, rotigotina e apomorfina; Inibidores da catecol-O-metil transferase (COMT), entacapona e nebicapona são os mais

comuns; Inibidores da enzima monoamina oxidase (MAO), como a selegilina, rasagilina e safinamida; Anticolinérgicos, como o benztropina e triexafenida; Por último, amantadine, medicamento antiviral que é capaz de eliminar os sintomas primários da DP. Outras formas de terapia também estão sendo aplicadas, como a *deep brain stimulation* (DBS) (MALEK, 2019), terapias genéticas (SUDHAKAR; RICHARDSON, 2018) e transplante celular (MORIZANE, 2019). Existem também terapias farmacológicas focadas nos sintomas não-motores, como a depressão e distúrbios gastrointestinais, além de terapias alternativas, como a prática de exercícios físicos, *yoga*, dentre outros (DONG et al., 2016).

LIDs. Após um período de 5 a 10 anos de tratamento com a L-DOPA, cerca de 75-80% dos pacientes relatam complicações motoras caracterizadas por AIMs, também conhecidos por discinesias (CALABRESI et al., 2010). As LIDs são caracterizadas por manifestações motoras casuais, sem finalidade e involuntárias, que quando estabelecidas podem se tornar debilitantes e ainda piores do que os próprios sintomas da DP para a qualidade de vida dos pacientes (DELONG, 1990).

Os fatores principais que parecem contribuir para o desenvolvimento das LIDs estão relacionados a duração da doença, idade do paciente no início da DP e altas dosagens do medicamento durante o tratamento. Estudos sugerem que a longa duração da doença em conjunto com a severidade da lesão dopaminérgica está relacionada com o aparecimento das LIDs (RAJPUT et al., 2002; SHARMA; BACHMANN; LINAZASORO, 2010). A idade do paciente no início da doença também parece ter relação com o alto risco para desenvolvimento das LIDs (KOSTIC et al., 1991; SHARMA; BACHMANN; LINAZASORO, 2010). Além disso, altas dosagens de L-DOPA durante o tratamento estão fortemente relacionadas ao aparecimento das LIDs (WARREN OLANOW et al., 2013).

Apesar dessas evidências, ainda não se sabe exatamente todos os mecanismos fisiológicos e moleculares que estão relacionados à patogênese das LIDs. Dois fatores principais são constantemente discutidos: a estimulação pulsátil dos receptores dopaminérgicos e a degeneração da via nigro-estriatal. Esses dois fatores em conjunto acarretam em uma hipersensibilização na resposta motora que envolve o córtex motor e o estriado (JENNER, 2008).

A degeneração dos neurônios dopaminérgicos na SNc em conjunto com a reposição farmacológica de L-DOPA faz com que a atividade estriatal fique totalmente instável. Isso acontece porque a morte dos neurônios faz com que a dopamina não seja mais armazenada nas vesículas dos neurônios pré-sinápticos, fazendo com que a cada administração da L-DOPA os

níveis extracelulares de dopamina aumentem (ABERCROMBIE; BONATZ; ZIGMOND, 1990). Sugere-se que a causa do aumento dos níveis extracelulares de dopamina no estriado aconteça porque a ausência de neurônios dopaminérgicos faz com que maior parte da L-DOPA seja convertida a dopamina dentro de neurônios serotoninérgicos. Porém, os neurônios serotoninérgicos não são capazes de regular a liberação de dopamina, diferente do que acontece nos neurônios dopaminérgicos que regulam a disponibilidade de dopamina através de *feedback* negativo mediado por autorreceptores e receptação por transportadores de DA (CARTA et al., 2006).

Visto isso, os altos níveis extracelulares de dopamina vão acarretar em uma excessiva co-estimulação dos receptores D1, acoplados a proteínas G_s , e D2, acoplados a proteínas G_i . Isso resultará em ativação e inibição concomitantemente da cascata de sinalização do AMPc, aumentando os níveis de AMPc na via direta e diminuindo os níveis de AMPc na via indireta (SPIGOLON; FISONE, 2018). Evidências sugerem que os receptores dopaminérgicos do tipo D1 estão mais intimamente relacionados ao aparecimento das LIDs (STEINER; TSENG, 2017). Um estudo demonstrou que a inativação de receptores do tipo D1 através de camundongos *knockout* bloqueou as LIDs, e que a inativação dos receptores do tipo D2 não foi capaz de bloquear as LIDs, pelo contrário, foi capaz de potencializá-las (DARMOPIIL et al., 2009), indicando que os receptores do tipo D2 não são capazes de gerar ou bloquear LIDs, porém são capazes de modular sua incidência.

Além disso, os resultados de estudos que administraram agonistas de receptores do tipo D1 em modelo animal de ratos da DP, demonstraram que os animais também foram capazes de desenvolver LIDs (WESTIN et al., 2007; TAYLOR; BISHOP; WALKER, 2005), enquanto estudos que administraram antagonistas de receptores do tipo D1, demonstraram que o fármaco foi capaz de reduzir as LIDs, apesar do reaparecimento do parkinsonismo (SANTINI et al., 2009; WESTIN et al., 2007).

Por esses fatores, o modelo clássico que descreve a fisiopatologia das LIDs sugere que as LIDs apareceriam como resultado de um desequilíbrio entre as vias diretas e indiretas do controle motor. Diversas evidências sugerem que, ao contrário do que acontece na DP, durante a incidência das LIDs a via direta do controle motor (onde há expressão dos receptores dopaminérgicos do tipo D1) estaria mais ativada, enquanto a via indireta estaria mais suprimida, o que acarretaria em comportamento discinético (CENCI, 2007; FILION; TREMBLAY, 1991) (Figura 2-C).

Um estudo recente demonstrou, utilizando a técnica de optogenética, que durante a incidência das LIDs a taxa de disparos dos dMSNs era maior que o dobro da taxa de disparos

nos dMSNs de ratos saudáveis controle, e além disso, demonstraram também que os iMSNs diminuíram sua taxa de disparos durante a incidência das LIDs. Por último, comprovaram ainda que ao estimular dMSNs de ratos parkinsonianos as LIDs surgiam instantaneamente. Sendo assim, fica claro que a reposição da dopamina com L-DOPA é capaz de modular as duas vias do controle motor e causar as LIDs (RYAN et al., 2018).

Além do estriado e dos MSNs, outra estrutura que está intimamente relacionada a fisiopatologia das LIDs é o córtex e a via cortico-estriatal. Diversos estudos, utilizando a técnica de Imagem de Ressonância Magnética (MRI), em pacientes com PD e LIDs vem demonstrando que a atividade cortical está hiperativada ou desregulada (CERASA et al., 2015; HERZ et al., 2015, 2016), porém a causa dessa hiperatividade na neurotransmissão da via ainda é bastante especulada e os mecanismos moleculares precisam ser melhor elucidados (CENCI et al., 2018). Em especial, o córtex motor primário (M1) é citado em diversos estudos como estrutura envolvida no aparecimento das LIDs (LINDENBACH et al., 2016).

O glutamato regula a atividade dos MSNs no estriado através de receptores NMDA e AMPA. Devido a proximidade de neurônios da via nigro-estriatal e cortico-estriatal, estudos sugerem que os receptores NMDA e dopaminérgicos do tipo D1 são capazes de interagir e formar um complexo NMDA/D1, causando atividade anormal e potencializando as sinapses cortico-estriatais de forma irreversível (CENCI, 2007). Visto isso, após a administração da L-DOPA, devido a atividade anormal da via cortico-estriatal, os MSNs apresentam dificuldade em discriminar informações corticais relevantes, acarretando em prejuízo ao controle motor e incidência das LIDs. Um estudo demonstrou que o desacoplamento do complexo NMDA/D1 foi capaz de atenuar a incidência das LIDs em um modelo animal em ratos (SONG et al., 2018).

O único fármaco com evidências clínicas e aprovado pela FDA pra uso no tratamento das LIDs é a amantadina, um antagonista de receptores NMDA e receptores muscarínicos colinérgicos (PEREZ-LLORET; RASCOL, 2018). Porém, em um estudo realizado em 2017, cerca de 49,3% dos pacientes reportaram efeitos colaterais devido ao uso da amantadina. Entre os efeitos colaterais mais comuns estavam quedas (25,1%), alucinações (19,3%), edema periférico (13,0%), constipação (12,6%), náuseas (8,1%), boca seca (7,2%), insônia (7,2%) e tontura (6,7%). Sendo assim, fica clara a necessidade de aprimorar os mecanismos patológicos relacionados as LIDs para possibilitar a busca por fármacos mais eficientes (PEREZ-LLORET; RASCOL, 2018).

FOSFODIESTERASE 10A

Sinalização molecular nos núcleos da base. No estriado, a dopamina atua sobre os MSNs através de receptores acoplados a proteína G. A proteína G é composta por um complexo contendo as subunidades α , β , e γ . Durante a ação da dopamina nos receptores, o complexo $\alpha\beta\gamma$ se dissocia, dando início a diversas reações bioquímicas e cascatas de sinalização intracelular que regulam a síntese e degradação de nucleotídeos cíclicos (mensageiros secundários) como o AMPc e o GMPc (PADOVAN-NETO; WEST, 2017).

A síntese de AMPc é complexa e necessita da integração de mecanismos extracelulares e intracelulares. No interior das células, a síntese de AMPc é mediada pela enzima adenilato-ciclase (AC) que utiliza como substrato a adenosina trifosfato (ATP). A atividade enzimática da AC também é regulada por outros meios como, por exemplo, influxo de cálcio e proteínas quinases (MONS et al., 1998; SEIFERT et al., 2015). No estriado, a síntese de AMPc é facilitada através da ativação de proteínas G estimulatórias (G_s e G_{olf}) ativadas através da ação da dopamina sobre receptores dopaminérgicos do tipo D1. A inibição da síntese de AMPc é mediada pela dopamina através da ligação em receptores dopaminérgicos do tipo D2 ligados a proteína G inibitória (G_i) (PADOVAN-NETO; WEST, 2017) (Figura 3).

A síntese de GMPc ocorre através da atividade da enzima guanilil ciclase (GC) em suas duas formas: guanilato-ciclase membranar (pGC), mediada por peptídeos natriuréticos, e guanilato-ciclase solúvel (sGC), mediada pelo neuromodulador óxido nítrico (NO), um radical livre gasoso que não é armazenado nas vesículas pré-sinápticas e é liberado de acordo com a demanda. O NO, por sua vez, é sintetizado pela enzima NO sintase (NOS) que possui quatro isoformas: NOS neuronal (NOS_n), NOS induzível (NOS_i), NOS mitocondrial (NOS_{mt}) e NOS endotelial (NOS_e). A ativação da sGC no estriado através do NO catalisa a conversão do substrato GTP em GMPc. No interior dos neurônios, o GMPc desencadeia várias cascatas de sinalização através da ativação de canais de íons, proteínas quinases G (PKG) e enzimas fosfodiesterases (PADOVAN-NETO; WEST, 2017) (Figura 3).

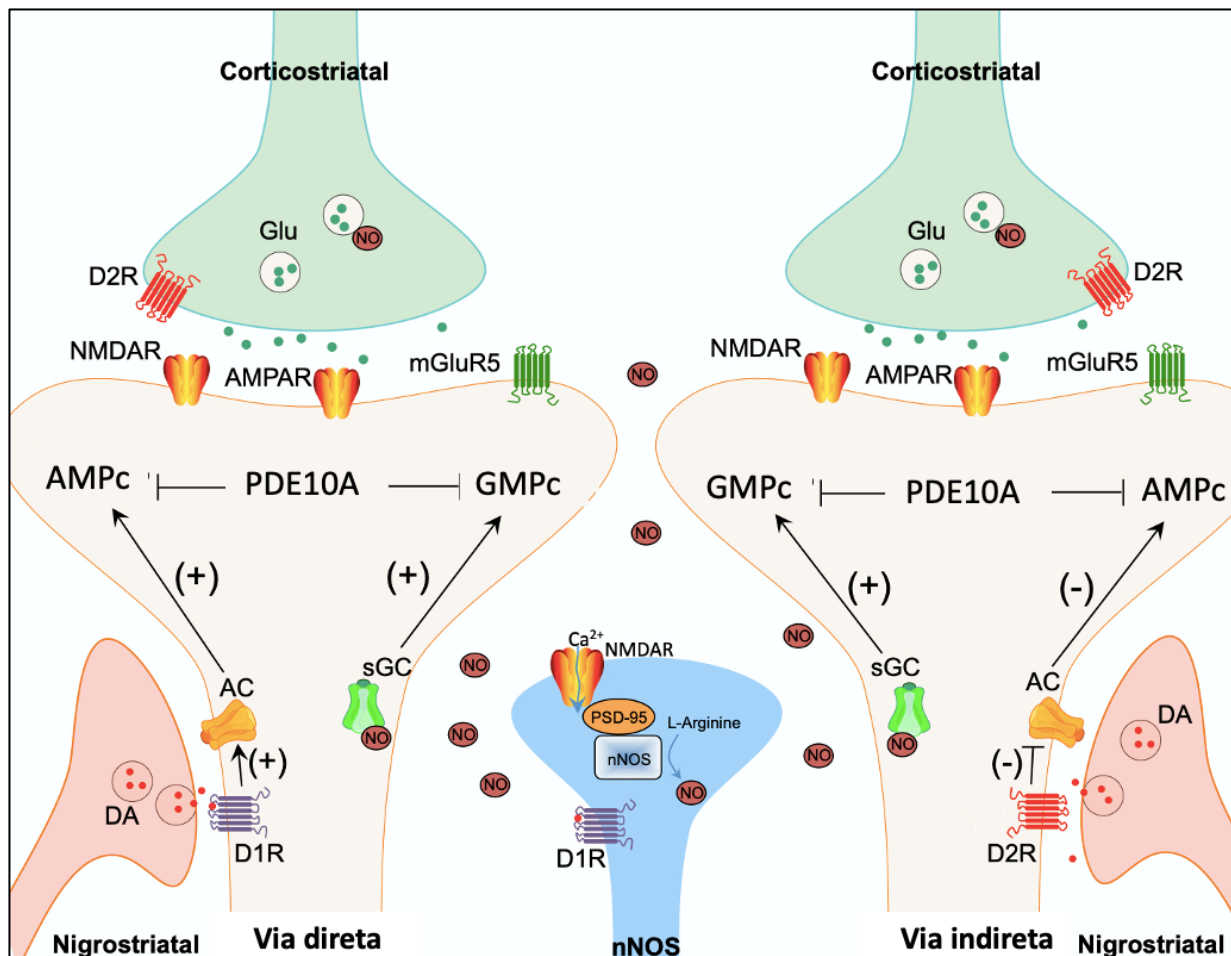


Figura 3: Esquema ilustrando a sinalização molecular nos núcleos da base.

Glu = glutamato; D2R = receptores dopaminérgicos do tipo D2; D1R = receptor dopaminérgico do tipo D1; NMDAR = receptor N-metil-D-aspartato; AMPA = receptor alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico; mGluR5 = receptor metabotrófico de glutamato 5; AMPc = monofosfato cíclico de adenosina; GMPc = monofosfato cíclico de guanosina; PDE10A = fosfodiesterase 10 A; AC = adenilato ciclase; sGC = guanilato ciclase solúvel; DA = dopamina; NO = óxido nítrico; Ca²⁺ = cálcio; nNOS = óxido nítrico sintase neuronal; PSD-95 = proteína.

A fosfodiesterase 10A. As fosfodiesterases (PDEs) são enzimas capazes de modular a atividade sináptica através da regulação da disponibilidade de AMPc e GMPc, e são constituídas por 11 famílias de acordo com sua especificidade para metabolização de substratos (BENDER; BEAVO, 2006). Um estudo quantificou a expressão das famílias de PDEs em diversas estruturas cerebrais através de qPCR e constatou que as PDE10A são as mais expressas no estriado (KELLY et al., 2014). As PDE10A são duplamente específicas, capazes de metabolizar tanto AMPc quanto GMPc (Figura 3). Evidências sugerem que a PDE10A é capaz de regular o acúmulo de nucleotídeos cíclicos próximos as membranas dos neurônios e assim modular a transmissão de informações glutamatérgicas e dopaminérgicas aos MSNs (XIE et al., 2006).

Estudos sugerem que a elevada quantidade de nucleotídeos cíclicos próximos a membrana facilita a excitabilidade de MSNs (THRELFELL; WEST, 2013). Além disso, drogas que são capazes de aumentar a disponibilidade de nucleotídeos cíclicos (como os inibidores de fosfodiesterases) ou impedir sua degradação (como estimuladores de ciclases) parecem facilitar a neurotransmissão na via cortico-estriatal, enquanto que drogas que diminuem a disponibilidade de nucleotídeos cíclicos parecem suprimir a neurotransmissão da via (PADOVAN-NETO; WEST, 2017).

Dessa maneira, fica evidente que a PDE10A possui papel importante na regulação da transmissão sináptica dos MSNs e é capaz de modular a atividade da via cortico-estriatal através da regulação da disponibilidade da nucleotídeos cíclicos. Ademais, por sua capacidade de regular a atividade dos MSNs, as PDE10A atuam também regulando o controle motor nos núcleos da base (SEEGER et al., 2003; XIE et al., 2006). Um estudo demonstrou que a deleção da PDE10A induziu hipolocomoção em camundongos, demonstrando íntima relação entre a atividade das PDE10As e o controle motor (SIUCIAK et al., 2006).

Através de sua capacidade de aumentar a disponibilidade de AMPc e GMPc nos MSNs, ativando tanto a via direta como a via indireta do controle motor, as PDE10A exercem a mesma função de agonistas de receptores dopaminérgicos tipo D1 e antagonistas dos receptores do tipo D2 (MEGENS et al., 2014). Essa capacidade de modular as vias do controle motor nos núcleos da base tem tornado as PDE10A um importante alvo para a busca de novos tratamentos de distúrbios motor como a doença de Huntington e doença de Parkinson (PADOVAN-NETO; WEST, 2017).

Diante desses mecanismos farmacológicos únicos, este trabalho busca avaliar o potencial anti-discinético de um novo inibidor da PDE10A, e investigar qual a influencia da inibição da PDE10A nos neurônios espinhosos médios estriatais durante a ocorrência das LIDs. Nossa hipótese é de que as LIDs ocorrem devido a alterações na atividade da via cortico-estriatal e também da atividade espontânea dos MSNs no estriado. Esperamos que a inibição da PDE10A seja capaz de diminuir as LIDs através da regulação da atividade da via cortico-estriatal e da atividade dos MSNs estriatais.

2 OBJETIVOS

4 RESULTADOS

5 DISCUSSÃO

6 CONCLUSÃO

Em conclusão, nossos resultados demonstraram que o inibidor da PDE10A demonstrou ter efeito dose-dependente. O tratamento crônico com a dose de 1 mg/kg foi capaz de reduzir as LIDs no pico de incidência e manteve níveis basais na atividade da via cortico-estriatal. O tratamento com a dose de 3 mg/kg prolongou a duração da incidência das LIDs até 150 minutos após a administração da L-DOPA e facilitou a neurotransmissão da via cortico-estriatal. Não foram demonstradas diferenças na atividade espontânea dos MSNs no estriado entre os grupos amostrais. Portanto, acreditamos que esses resultados ajudarão a elucidar os conhecimentos neurofisiológicos e a influência da PDE10A sobre a incidência das LIDs.

REFERÊNCIAS

ABERCROMBIE, E. D.; BONATZ, A. E.; ZIGMOND, M. J. Effects of L-dopa on extracellular dopamine in striatum of normal and 6-hydroxydopamine-treated rats. *Brain research*, v. 525, n. 1, p. 36–44, 13 ago. 1990.

ARAKAWA, K.; YUGE, N.; MAEHARA, S. Ameliorative effects of a phosphodiesterase 10A inhibitor, MR1916 on l -DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian rats. *Pharmacological Reports 2020 72:2*, v. 72, n. 2, p. 443–448, 6 mar. 2020.

BECK, G. et al. A Selective Phosphodiesterase 10A Inhibitor Reduces L -Dopa-Induced Dyskinesias in Parkinsonian Monkeys. *Movement Disorders*, v. 33, n. 5, p. 805–814, maio 2018.

BELIĆ, J. J. et al. Untangling Cortico-Striatal Connectivity and Cross-Frequency Coupling in L-DOPA-Induced Dyskinesia. *Frontiers in systems neuroscience*, v. 10, p. 26, 2016.

BENDER, A. T.; BEAVO, J. A. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use. *Pharmacological reviews*, v. 58, n. 3, p. 488–520, set. 2006.

BJORKLUND; A. Dopamine-containing system in the CNS. *Handbook of chemical neuroanatomy*, v. 2, p. 55–122, 1984.

BUCK, K.; FERGER, B. Comparison of intrastriatal administration of noradrenaline and l-DOPA on dyskinetic movements: a bilateral reverse in vivo microdialysis study in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Neuroscience*, v. 159, n. 1, p. 16–20, 3 mar. 2009.

CALABRESI, P. et al. Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to-bedside gap. *The Lancet. Neurology*, v. 9, n. 11, p. 1106–17, nov. 2010.

CARTA, M. et al. Role of striatal l-DOPA in the production of dyskinesia in 6-hydroxydopamine lesioned rats. *Journal of Neurochemistry*, v. 96, n. 6, p. 1718–1727, 1 mar. 2006.

CENCI, M. A. Dopamine dysregulation of movement control in L-DOPA-induced dyskinesia. *Trends in neurosciences*, v. 30, n. 5, p. 236–43, maio 2007.

CENCI, M. A.; JÖRNTELL, H.; PETERSSON, P. On the neuronal circuitry mediating L-DOPA-induced dyskinesia. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, v. 125, n. 8, p. 1157–1169, 2018.

CENCI, M. A.; LEE, C. S.; BJÖRKLUND, A. L-DOPA-induced dyskinesia in the rat is associated with striatal overexpression of prodynorphin- and glutamic acid decarboxylase mRNA. *European Journal of Neuroscience*, v. 10, n. 8, p. 2694–2706, 1 ago. 1998.

CERASA, A. et al. A network centred on the inferior frontal cortex is critically involved in levodopa-induced dyskinesias. *Brain : a journal of neurology*, v. 138, n. Pt 2, p. 414–27, fev. 2015.

COOPER, J. R.; BLOOM, F. E.; ROTH, R. H. *The biochemical basis of neuropharmacology*. [s.l.] Oxford University Press, 2003.

DARMOPIŁ, S. et al. Genetic inactivation of dopamine D1 but not D2 receptors inhibits L-DOPA-induced dyskinesia and histone activation. *Biological psychiatry*, v. 66, n. 6, p. 603–13, 15 set. 2009.

DAUER, W.; PRZEDBORSKI, S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, v. 39, n. 6, p. 889–909, 11 set. 2003.

DELONG, M. R. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences*, v. 13, n. 7, p. 281–285, 1 jul. 1990.

DELONG, M. R.; WICHMANN, T. *Circuits and Circuit Disorders of the Basal Ganglia*. *Archives of Neurology*, v. 64, n. 1, p. 20, 1 jan. 2007.

DEXTER, D. T.; JENNER, P. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. *Free radical biology & medicine*, v. 62, p. 132–144, set. 2013.

DONG, J. et al. Current Pharmaceutical Treatments and Alternative Therapies of Parkinson's Disease. *Current neuropharmacology*, v. 14, n. 4, p. 339–55, 2016.

DUPRE, K. B. et al. Effects of L-dopa priming on cortical high beta and high gamma oscillatory activity in a rodent model of Parkinson's disease. *Neurobiology of disease*, v. 86, p. 1–15, fev. 2016.

FILION, M.; TREMBLAY, L. Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Research*, v. 547, n. 1, p. 140–144, 26 abr. 1991.

GERFEN, C. R. Et al. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science (New York, N.Y.)*, v. 250, n. 4986, p. 1429–32, 7 dez. 1990.

GERFEN, C. R.; HERKENHAM, M.; THIBAUT, J. The neostriatal mosaic: II. Patch- and matrix-directed mesostriatal dopaminergic and non-dopaminergic systems. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, v. 7, n. 12, p. 3915–34, dez. 1987.

GIBB, W. R.; LEES, A. J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, v. 51, n. 6, p. 745–52, jun. 1988.

GIORGI, M. et al. Lowered cAMP and cGMP signalling in the brain during levodopa-induced dyskinesias in hemiparkinsonian rats: new aspects in the pathogenetic mechanisms. *European Journal of Neuroscience*, v. 28, n. 5, p. 941–950, 1 set. 2008.

GIRASOLE, A. E. et al. A Subpopulation of Striatal Neurons Mediates Levodopa-Induced Dyskinesia. *Neuron*, v. 97, n. 4, p. 787- 795.e6, 2018.

GUERRA, A. et al. Abnormal cortical facilitation and L-dopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Brain stimulation*, v. 12, n. 6, p. 1517–1525, 2019.

HERZ, D. M. et al. Abnormal dopaminergic modulation of striato-cortical networks underlies levodopa-induced dyskinesias in humans. *Brain*, v. 138, n. 6, p. 1658–1666, 1 jun. 2015.

HERZ, D. M. et al. Resting-state connectivity predicts levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, v. 31, n. 4, p. 521–9, abr. 2016.

HORNYKIEWICZ, O. A brief history of levodopa. *Journal of neurology*, v. 257, n. Suppl 2, p. S249-52, nov. 2010.

HUANG, Y.-Z. et al. Abnormal bidirectional plasticity-like effects in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*, v. 134, n. Pt 8, p. 2312–20, ago. 2011.

JANKOVIC, J.; TAN, E. K. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, v. 91, p. 795–808, 2020.

JAYASINGHE, V. R. et al. Frequency-Dependent Corticostriatal Disinhibition Resulting from Chronic Dopamine Depletion: Role of Local Striatal cGMP and GABA-AR Signaling. *Cerebral Cortex*, v. 27, n. 1, p. bhv241, 27 out. 2015.

JENNER, P. Avoidance of dyskinesia: preclinical evidence for continuous dopaminergic stimulation. *Neurology*, v. 62, n. 1 Suppl 1, p. S47-55, 13 jan. 2004.

JENNER, P. Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia. *Nature reviews. Neuroscience*, v. 9, n. 9, p. 665–77, set. 2008.

KAWAGUCHI, Y. et al. Striatal interneurons: chemical, physiological and morphological characterization. *Trends in Neurosciences*, v. 18, n. 12, p. 527–535, dez. 1995.

KELLY, M. P. et al. Select 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterases exhibit altered expression in the aged rodent brain. *Cellular Signalling*, v. 26, n. 2, p. 383–397, 1 fev. 2014.

KETOLA, M. Applying the Common Model of Cognition to Resting-State fMRI Leads to the Identification of Abnormal Functional Connectivity in Parkinson's Disease Applying the

Common Model of Cognition to Resting-State fMRI Leads to the Identification of Abnormal Func. n. May, 2020.

KOSTIC, V. et al. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology*, v. 41, n. 2 (Pt 1), p. 202–5, 1 fev. 1991.

LINAZASORO, G. New ideas on the origin of L-dopa-induced dyskinesias: age, genes and neural plasticity. *Trends in pharmacological sciences*, v. 26, n. 8, p. 391–7, ago. 2005.

LINDENBACH, D. et al. The Role of Primary Motor Cortex (M1) Glutamate and GABA Signaling in l-DOPA-Induced Dyskinesia in Parkinsonian Rats. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, v. 36, n. 38, p. 9873–87, 2016.

LUNDBLAD, M. et al. Pharmacological validation of behavioural measures of akinesia and dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *The European journal of neuroscience*, v. 15, n. 1, p. 120–32, jan. 2002.

MALEK, N. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neurology India*, v. 67, n. 4, p. 968–978, 2019.

MALLET, N. et al. Cortical inputs and GABA interneurons imbalance projection neurons in the striatum of parkinsonian rats. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, v. 26, n. 14, p. 3875–84, 5 abr. 2006.

MARSDEN, C. D.; PARKES, J. D.; QUINN, N. Fluctuations of disability in Parkinson's disease – clinical aspects. *Movement Disorders*, p. 96–122, 1 jan. 1981.

MEGENS, A. A. H. P. et al. Pharmacology of JNJ-42314415, a centrally active phosphodiesterase 10A (PDE10A) inhibitor: a comparison of PDE10A inhibitors with D2 receptor blockers as potential antipsychotic drugs. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, v. 349, n. 1, p. 138–54, abr. 2014.

MONS, N. et al. Ca²⁺-sensitive adenylyl cyclases, key integrators of cellular signalling. *Life Sciences*, v. 62, n. 17–18, p. 1647–1652, mar. 1998.

MORIZANE, A. [Cell therapy for Parkinson's disease with induced pluripotent stem cells]. *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology*, v. 59, n. 3, p. 119–124, 28 mar. 2019.

NAMBU, A.; TOKUNO, H.; TAKADA, M. Functional significance of the cortico–subthalamo–pallidal ‘hyperdirect’ pathway. *Neuroscience Research*, v. 43, n. 2, p. 111–117, 1 jun. 2002.

NISHI, A. et al. Distinct roles of PDE4 and PDE10A in the regulation of cAMP/PKA signaling in the striatum. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, v. 28, n. 42, p. 10460–71, 15 out. 2008.

OBESO, J. A. et al. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, v. 23 Suppl 3, p. S548-59, 2008.

OBESO, J. A. et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, v. 32, n. 9, p. 1264–1310, set. 2017.

OLSSON, M. et al. Forelimb akinesia in the rat Parkinson model: differential effects of dopamine agonists and nigral transplants as assessed by a new stepping test. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, v. 15, n. 5 Pt 2, p. 3863–75, maio 1995.

OSTER, K. A.; SORKIN, S. Z. Effects of Intravenous Injections of L-Dopa upon Blood Pressure. *Experimental Biology and Medicine*, v. 51, n. 1, p. 67–70, 1 out. 1942.

PADOVAN-NETO, F. E. et al. Facilitation of Corticostriatal Transmission following Pharmacological Inhibition of Striatal Phosphodiesterase 10A: Role of Nitric Oxide-Soluble Guanylyl Cyclase-cGMP Signaling Pathways. *Journal of Neuroscience*, v. 35, n. 14, p. 5781–5791, 8 abr. 2015.

PADOVAN-NETO, F. E.; WEST, A. R. Regulation of Striatal Neuron Activity by Cyclic Nucleotide Signaling and Phosphodiesterase Inhibition: Implications for the Treatment of Parkinson's Disease. In: *Advances in neurobiology*. [s.l: s.n.]. v. 17p. 257–283.

PARENT, M.; PARENT, A. Substantia nigra and Parkinson's disease: a brief history of their long and intimate relationship. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, v. 37, n. 3, p. 313–9, maio 2010.

PEREZ-LLORET, S.; RASCOL, O. Efficacy and safety of amantadine for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, v. 125, n. 8, p. 1237–1250, 2018.

PFEIFFER, R. F. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, v. 22, p. S119–S122, jan. 2016.

PICCONI, B. et al. Inhibition of phosphodiesterases rescues striatal long-term depression and reduces levodopa-induced dyskinesia. *Brain : a journal of neurology*, v. 134, n. Pt 2, p. 375–87, fev. 2011.

POLITO, M. et al. Selective Effects of PDE10A Inhibitors on Striatopallidal Neurons Require Phosphatase Inhibition by DARPP-32. *eNeuro*, v. 2, n. 4, 2015.

RAJPUT, A. H. et al. Clinical-Pathological study of levodopa complications. *Movement Disorders*, v. 17, n. 2, p. 289–296, 1 mar. 2002.

RYAN, M. B.; BAIR-MARSHALL, C.; NELSON, A. B. Aberrant Striatal Activity in Parkinsonism and Levodopa-Induced Dyskinesia. *Cell reports*, v. 23, n. 12, p. 3438- 3446.e5, 2018.

SANTINI, E. et al. Inhibition of mTOR signaling in Parkinson's disease prevents L-DOPA-induced dyskinesia. *Science signaling*, v. 2, n. 80, p. ra36, 21 jul. 2009.

SEEGER, T. F. et al. Immunohistochemical localization of PDE10A in the rat brain. *Brain Research*, v. 985, n. 2, p. 113–126, 26 set. 2003.

SEIFERT, R.; SCHNEIDER, E. H.; BÄHRE, H. From canonical to non-canonical cyclic nucleotides as second messengers: pharmacological implications. *Pharmacology & therapeutics*, v. 148, p. 154–84, abr. 2015.

SHARMA, J. C.; BACHMANN, C. G.; LINAZASORO, G. Classifying risk factors for dyskinesia in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*, v. 16, n. 8, p. 490–7, set. 2010.

SHAROTT, A. et al. Relationships between the firing of identified striatal interneurons and spontaneous and driven cortical activities in vivo. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, v. 32, n. 38, p. 13221–36, 19 set. 2012.

SINGH, A. et al. Human striatal recordings reveal abnormal discharge of projection neurons in Parkinson's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 113, n. 34, p. 9629–34, 23 ago. 2016.

SIUCIAK, J. A. et al. Genetic deletion of the striatum-enriched phosphodiesterase PDE10A: evidence for altered striatal function. *Neuropharmacology*, v. 51, n. 2, p. 374–85, ago. 2006.

SMITH, Y. et al. The thalamostriatal system: a highly specific network of the basal ganglia circuitry. *Trends in neurosciences*, v. 27, n. 9, p. 520–7, set. 2004.

SOLÍS, O. et al. Nitric oxide synthase inhibition decreases L-DOPA-induced dyskinesia and the expression of striatal molecular markers in *Pitx3*^{-/-} aphakia mice. *Neurobiology of Disease*, v. 73, p. 49–59, 1 jan. 2015.

SONG, J.-J. et al. Cografting astrocytes improves cell therapeutic outcomes in a Parkinson's disease model. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 128, n. 1, p. 463–482, 2 jan. 2018.

SPIGOLON, G.; FISONE, G. Signal transduction in L-DOPA-induced dyskinesia: from receptor sensitization to abnormal gene expression. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, v. 125, n. 8, p. 1171–1186, 2018.

STEECE-COLLIER, K. et al. Embryonic mesencephalic grafts increase levodopa-induced forelimb hyperkinesia in parkinsonian rats. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, v. 18, n. 12, p. 1442–54, dez. 2003.

STEINER, H.; TSENG, K. Y. *Handbook of basal ganglia structure and function*. [s.l.: s.n.].

SUDHAKAR, V.; RICHARDSON, R. M. Gene Therapy for Parkinson's Disease. **Progress in neurological surgery**, v. 33, p. 253–264, 2018.

TAYLOR, J. L.; BISHOP, C.; WALKER, P. D. Dopamine D1 and D2 receptor contributions to L-DOPA-induced dyskinesia in the dopamine-depleted rat. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, v. 81, n. 4, p. 887–93, ago. 2005.

THRELFELL, S. et al. Inhibition of Phosphodiesterase 10A Increases the Responsiveness of Striatal Projection Neurons to Cortical Stimulation. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, v. 328, n. 3, p. 785–95, mar. 2009.

THRELFELL, S.; WEST, A. R. Review: Modulation of striatal neuron activity by cyclic nucleotide signaling and phosphodiesterase inhibition. *Basal ganglia*, v. 3, n. 3, p. 137–146, 1 dez. 2013.

TYSNES, O.-B.; STORSTEIN, A. Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, v. 124, n. 8, p. 901–905, 2017.

VALSKY, D. et al. What is the true discharge rate and pattern of the striatal projection neurons in Parkinson's disease and Dystonia? *eLife*, v. 9, 19 ago. 2020.

WARREN OLANOW, C. et al. Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*, v. 28, n. 8, p. 1064–71, jul. 2013.

WESTIN, J. E. et al. Spatiotemporal pattern of striatal ERK1/2 phosphorylation in a rat model of L-DOPA-induced dyskinesia and the role of dopamine D1 receptors. *Biological psychiatry*, v. 62, n. 7, p. 800–10, 1 out. 2007.

WILSON, J. M. et al. Phosphodiesterase 10A inhibitor, MP-10 (PF-2545920), produces greater induction of c-Fos in dopamine D2 neurons than in D1 neurons in the neostriatum. *Neuropharmacology*, v. 99, p. 379–386, 1 dez. 2015.

WINKLER, C. et al. L-DOPA-induced dyskinesia in the intrastriatal 6-hydroxydopamine model of parkinson's disease: relation to motor and cellular parameters of nigrostriatal function. *Neurobiology of disease*, v. 10, n. 2, p. 165–86, jul. 2002.

WIRDEFELDT, K. et al. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *European journal of epidemiology*, v. 26 Suppl 1, p. S1-58, jun. 2011.

XIE, W.-R. et al. Robust increase of cutaneous sensitivity, cytokine production and sympathetic sprouting in rats with localized inflammatory irritation of the spinal ganglia. *Neuroscience*, v. 142, n. 3, p. 809–22, 27 out. 2006.

XILOURI, M.; BREKK, O. R.; STEFANIS, L. α -Synuclein and protein degradation systems: a reciprocal relationship. *Molecular neurobiology*, v. 47, n. 2, p. 537–51, abr. 2013.