

A DEFICIÊNCIA DE TIAMINA PODE AJUDAR NA COMPREENSÃO DOS MECANISMOS NEURODEGENERATIVOS?

CAN THIAMINE DEFICIENCY HELP TO UNDERSTAND THE NEURODEGENERATIVE MECHANISMS?

Rogério de Freitas Lacerda^{1*}, Isabela Cristina Sena Romano
1. Universidade Federal do Acre/CCBN

* Autor correspondente: e-mail rogerio.lacerda@ufac.br

RESUMO

A deficiência de tiamina é utilizada por pesquisadores para estudar condições neurodegenerativas. Por isso, conhecer o papel dessa vitamina no metabolismo e os efeitos que sua deficiência pode causar é tão importante. O objetivo desse ensaio é revisar o que se sabe sobre a atuação da vitamina B1 no metabolismo e os efeitos neuroquímicos e comportamentais que sua deficiência, associada ou não ao consumo de álcool, pode provocar. Essa revisão mostra que a tiamina parece ter mais papéis do que exclusivamente a de coenzima do metabolismo energético, participando também de processos neurais. Mostra ainda que são vários os efeitos neuroquímicos e comportamentais decorrentes da deficiência de tiamina associada ou não ao consumo de álcool. Concluímos que a tiamina parece ser um alvo importante de investigação para o entendimento das condições neurodegenerativas.

Palavras-chave: Tiamina, Deficiência de Tiamina, Álcool, Neurodegeneração.

ABSTRACT

Thiamine deficiency is used by researchers to study neurodegenerative conditions. Therefore, knowing the role of this vitamin in metabolism and the effects that its deficiency can cause is so important. The purpose of this essay is to review what is known about the role of vitamin B1 in metabolism and the neurochemical and behavioral effects that its deficiency, associated or not with alcohol consumption, can cause. This review shows that thiamine appears to have more roles than exclusively that of coenzyme in energy metabolism, also participating in neural processes. It also shows that there are several neurochemical and behavioral effects resulting from thiamine deficiency associated or not with alcohol consumption. We conclude that thiamine seems to be an important research target for understanding neurodegenerative conditions.

Key words: Thiamine, Thiamine Deficiency, Alcohol, Neurodegeneration.

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Pesquisadores ao redor do mundo tentam traçar estratégias que permitam estudar contextos neurodegenerativos a fim de esclarecer mecanismos patogênicos das principais doenças nervosas que afetam o homem. Uma dessas estratégias é utilizar modelos animais privados de tiamina (vitamina B1) na alimentação e estudar seus efeitos cerebrais. Essa vitamina foi mencionada pela primeira vez há 4000 anos, na China, sendo sintetizada inicialmente em 1936 [1]. A ingestão inadequada ou má absorção de tiamina, associada ou não ao uso de álcool [2,3] pode reduzir os níveis dessa vitamina no corpo levando a um quadro chamado de deficiência de tiamina (DT).

Essa deficiência também pode ocorrer pelo aumento da demanda ou pela perda de B1 por hiperêmese, que ocorre durante a gravidez [4,5], na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida [6] e em doenças gastrointestinais [7]. Até 80% dos alcoólatras crônicos sofrem de DT devido à ingestão inadequada de nutrientes, redução da absorção de tiamina no intestino devido aos efeitos do etanol neste processo e deficiência na utilização da vitamina absorvida, devido aos efeitos inibitórios do etanol sobre cinases responsáveis pela produção das formas fosforiladas (tiamina monofosfato, tiamina difosfato ou tiamina pirofosfato e tiamina trifosfato) [8,9].

Nesse trabalho será evidenciado o papel da tiamina no metabolismo, destacando algumas pesquisas que mostraram que sua atuação vai muito além da função de coenzima do metabolismo energético que já era conhecida. Será analisada a relação dessa vitamina com o álcool, além de trazer informações sobre os efeitos biológicos da DT sobre o tecido nervoso e as consequências neurobioquímicas e comportamentais advindas dessa condição.

2. TIAMINA E METABOLISMO

A tiamina é obtida através da alimentação e depois de ingerida, é absorvida no intestino delgado por dois transportadores específicos ThTr1 e ThTr2, produtos dos genes *SLC19A2* e *SLC19A3*, respectivamente [10,11]. *SLC19A2* é largamente expresso em vários tecidos, com maior expressão no músculo esquelético e não participa da absorção intestinal. Por outro lado, o *SLC19A3* é predominante expresso no duodeno [12]. Após a captação pelos tecidos, a tiamina é ativada na forma de tiamina difosfato (TDP) ou tiamina pirofosfato (TPP) pela ação da enzima pirofosfocinase.

A TDP atua principalmente como coenzima em reações do metabolismo energético celular, como a reação do piruvato à acetil-CoA, e reações das vias das pentoses e do ciclo de Krebs ou Ciclo do Ácido Tricarboxílico (do inglês *TCA: tricarboxylic acid cycle*) [11,12]. A TDP, no citoplasma, atua na via das pentoses como cofator da enzima Transcetolase, participando do metabolismo da glicose e na biossíntese de lipídeos. Essa forma fosforilada da tiamina é transportada para a mitocôndria, onde atua como cofator do Complexo Piruvato Desidrogenase e da enzima α -Cetoglutarato Desidrogenase, sendo que essa última faz parte do TCA [13].

Mais tarde descobriu-se que a tiamina também pode agir através de mecanismos nos quais não atua como coenzima. Ela pode atuar facilitando a neurotransmissão acetilcolinérgica pela sua coliberação com acetilcolina na fenda sináptica. Esse papel da tiamina foi corroborado pela descoberta da fosforilação dependente de TDP de um receptor de acetilcolina [14]. Descobriu-se também que a TDP afeta a ligação do p53, um fator transcricional importante para o metabolismo energético, ao DNA afetando a atividade da Glutamato-Desidrogenase que atua no metabolismo de carboidratos e proteínas [15].

Dentro da célula, p. ex. neurônio, a TDP pode sofrer nova fosforilação e transformar em tiamina trifosfato (TTP) por meio da enzima TDP fosfotransferase ou simplesmente conhecida como TDPcinase, por meio da reação $TDP + ATP \rightarrow TTP + ADP$ [16]. Essa nova fosforilação ocorre através de um mecanismo muito semelhante à síntese do ATP, por meio do acoplamento com a cadeia respiratória realizado na membrana da mitocôndria. Esse processo de fosforilação da forma TDP e conseqüente síntese da tiamina trifosfato já foi observado experimentalmente [17]. Outra maneira, mesmo que não tão clara, se dá pela enzima adenilato cinase 1 (EC 2.7.4.3) também conhecida como ADK ou miocinase que auxilia a transferência de fosfato entre nucleotídeos, de acordo com a reação $TDP + ADP \rightarrow TTP + AMP$, sintetizando o TTP [17].

Já a degradação ou desfosforilação da forma fosforilada TTP pode acontecer tanto pela enzima solúvel de aproximadamente 25 kDa, Tiamina trifosfatase - TTPase (EC 3.6.1.28), localizada no citosol, ou pela enzima fixa à membrana mitocondrial [17]. A relação entre a síntese e degradação da forma TTP resulta em uma concentração muito pequena dessa forma fosforilada na célula. Isto levanta algumas questões, na discussão do real papel da tiamina e de suas formas fosforiladas, como a possibilidade de funções neurofisiológicas, distintas da atividade como coenzima.

3. MODELO DE DEFICIÊNCIA DE TIAMINA E CONSUMO DE ÁLCOOL

A morte neuronal é a principal característica patológica da neurodegeneração, como nas doenças de Alzheimer (DA), Parkinson (DP), Huntington (DH) e Síndrome de Wernicke-Korsakoff (SWK). Os processos neurodegenerativos possuem etiologia diversa, mas apresentam elementos comuns, reconhecidos como importantes nas etapas finais (p.ex., estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, excitotoxicidade e agregação proteica desordenada) e convergentes na cascata que culmina com a morte neuronal [18].

O modelo de deficiência experimental de tiamina (DT) associado ou não ao consumo de etanol tem sido reconhecido como um instrumento importante para se estudar as bases moleculares da morte neuronal e suas consequências para o sistema nervoso central, como atividades de circuitos neuroquímicos e aspectos específicos de disfunções cognitivas, afim de uma possível forma de reversão e proteção. Assim, é possível avaliar déficits nos processos de aprendizagem e memória espacial, visto que resultam em disfunções cognitivas associadas a perdas de conexões sinápticas gerados por processos de morte celular [19].

Um fato interessante é que a deficiência sistêmica de tiamina induz morte neuronal de forma dependente da região cerebral [20]. Em estudos da DT associada ao consumo de etanol já foi observada a redução significativa de sinapses em ratos tratados com etanol e a recuperação após 20 semanas sem álcool. Foi mostrada também uma redução de 21% na densidade de células de Purkinje e de células granulares em alcoólatras, em comparação aos indivíduos controle [21]. Existem também dados de perda neuronal em regiões específicas (córtex cerebral, hipotálamo e cerebelo) em alcoólatras. É interessante observar que possíveis danos cerebrais causados pela produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS) em animais sob exposição crônica ao etanol podem levar a distúrbios patológicos [22].

Até o presente momento, as bases neurobiológicas e a sequência de eventos moleculares associadas aos déficits neurofisiológicos e comportamentais induzidos pela DT associados ao consumo de etanol continuam pouco compreendidos. Sabe-se que os efeitos da DT podem levar a disfunções que geram alterações nas concentrações intracelulares de cálcio, e essas alterações podem estar relacionadas à morte celular que constitui o processo de neurodegeneração induzido pela deficiência desta vitamina [23].

A DT envolve prejuízos no metabolismo oxidativo, podendo causar perda neuronal [24], colapso mitocondrial e apoptose celular [25]. Em seres humanos, a DT pode resultar em doenças nas quais os indivíduos apresentam déficits cognitivos, ataxia e distúrbios

oculomotores, como por exemplo, Encefalopatia de Wernicke (EW) ou na SWK [26]. Nesses pacientes, são observadas lesões cerebrais que afetam, predominantemente, o tálamo, corpos mamilares, região periaquedural, assoalho do quarto ventrículo, hipotálamo, vermis cerebelar, hipocampo, ponte, córtex pré-frontal (CPF) e cerebelo [27]. A administração de tiamina em pacientes na fase aguda, EW, pode prevenir, reduzir ou reverter os sintomas, porém em casos crônicos, SWK, devido à lesões relacionadas à morte neuronal, os comprometimentos são irreversíveis [3].

Os pacientes com SWK apresentam déficits cognitivos e danos em diferentes regiões cerebrais. Dependendo da duração do episódio de DT, podem ocorrer lesões corticais e diencefálicas graves [3,21]. Essas lesões, que ocorrem em níveis funcionais e estruturais, podem ser responsáveis pelos déficits de aprendizado e memória, que se manifestam de forma mais ou menos intensa no alcoolismo crônico. Quase 10% dos alcoólatras crônicos sofrem de disfunções cognitivas moderadas a graves, variando de amnésia a demência. A natureza da amnésia, retrógrada e/ou anterógrada, ainda é obscura. Estes pacientes também tendem a perseverar quando confrontados com mudanças nas exigências da tarefa. Modelos animais têm sido usados para estudar tanto as disfunções comportamentais quanto neurais que ocorrem na WKS [28]. A contribuição relativa da neurotoxicidade do etanol e da DT para o desenvolvimento de alterações comportamentais e danos cerebrais ainda não foi esclarecida, principalmente em relação aos efeitos sobre componentes envolvidos na morte celular.

A participação da tiamina e o efeito da sua deficiência podem também afetar a concentração e o equilíbrio de neurotransmissores como o GABA e o glutamato, uma vez que a manutenção das atividades desses circuitos requer uma fonte de energia e seus metabolismos estão diretamente relacionados ao metabolismo energético do qual a tiamina é cofator. Esses neurotransmissores estão envolvidos em vários processos cognitivos complexos como memória e aprendizado e desequilíbrios em suas concentrações causam alterações nesses processos [29, 30]. Essa seria uma teoria para o motivo da deficiência de tiamina levar a prejuízos cognitivos, certamente esse é um tema que ainda carece de muitos estudos.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, a DT parece causar distúrbios comportamentais e neurobiológicos devido aos seus efeitos sobre o metabolismo de neurotransmissores, energético da célula, concentrações intracelulares de cálcio e apoptose celular. O entendimento dos mecanismos

moleculares relacionados a esses distúrbios podem contribuir de forma importante para a compreensão da evolução do processo neurodegenerativo. A partir desse conhecimento pode-se determinar novos potenciais alvos moleculares envolvidos com a viabilidade neuronal dependente da tiamina e suas formas fosforiladas. Indicando novos caminhos a serem seguidos na busca por entendimento das condições neurodegenerativas.

REFERÊNCIAS

- [1] WILLIAMS, R.R.; CLINE, J. Synthesis of vitamin B1. *Journal of the American Chemical Society*, 58(8):1504-1505, 1936.
- [2] THOMSON, A. D.; BAKER, H.; LEEVY, C. M. Patterns of 35S-thiamine hydrochloride absorption in the malnourished alcoholic patient. *J Lab Clin Med*, 76(1):34-45, 1970.
- [3] SECHI, G.; SERRA, A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *The Lancet Neurology*, 6(5):442-455, 2007.
- [4] BUTTERWORTH R. F. Maternal thiamine deficiency. A factor in intrauterine growth retardation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 678, 325–329, 1993.
- [5] BAKER, H.; HOCKSTEIN, S.; DEANGELIS, B. & HOLLAND, B. K. Thiamin status of gravidas treated for gestational diabetes mellitus compared to their neonates at parturition. *International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift fur Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition*, 70(6), 317–320, 2000.
- [6] ALCAIDE, M. L.; JAYAWEERA, D.; ESPINOZA, L. & KOLBER, M. Wernicke's encephalopathy in AIDS: a preventable cause of fatal neurological deficit. *International journal of STD & AIDS*, 14(10), 712–713, 2003.
- [7] BUTTERWORTH, R.F. Thiamine deficiency-related brain dysfunction in chronic liver failure. *Metab Brain Dis*, 24(1):189-96, 2009.
- [8] HOYUMPA A. M., Jr. Mechanisms of thiamin deficiency in chronic alcoholism. *The American journal of clinical nutrition*, 33(12), 2750–2761, 1980.
- [9] TALLAKSEN, C. M.; BØHMER, T.; & BELL, H. Blood and serum thiamin and thiamin phosphate esters concentrations in patients with alcohol dependence syndrome before and after thiamin treatment. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 16(2), 320–325, 1992.

- [10] ZHAO, R. & GOLDMAN, I.D. Folate and Thiamine Transporters mediated by Facilitative Carriers (SLC19A1-3 and SLC46A1) and Folate Receptors. *Mol Aspects Med*, 34, 2013.
- [11] HAAS, R.H. Thiamin and the brain. *Ann Ver Nutr*, 8: 483-515,1988.
- [12] YAMASHIRO, T.; YASUJIMA, T.; SAID, H. M. & YUASA, H. pH-dependent pyridoxine transport by SLC19A2 and SLC19A3: Implications for absorption in acidic microclimates. *The Journal of biological chemistry*, 295(50), 16998–17008, 2020
- [13] MAYR, J.A. *et al.* Thiamine pyrophosphokinase deficiency in encephalopathic children with defects in the pyruvate oxidation pathway. *Am J Hum Genet*, 89(6):806-12, 2011.
- [14] [Aleshin, V.A.](#); [Mkrtchyan, G.V.](#); [Bunik, V.I.](#) Mechanisms of Non-coenzyme Action of Thiamine: Protein Targets and Medical Significance. [Biochemistry \(Mosc\)](#), 84(8):829-850, 2019.
- [15] Bunik, V.I.; Aleshin, V.A.; Zhou, X.; Krishnan, S.; Karlsson, A. Regulation of Thiamine (Vitamin B1)-Dependent Metabolism in Mammals by p53. *Biochemistry (Mosc)*, 85(7):801-807, 2020.
- [16] BETTENDORFF, L.; WINS, P. Thiamin diphosphate in biological chemistry: New aspects of thiamin metabolism, especially triphosphate derivatives acting other than as cofactors. *FEBS Journal*, v. 276, n. 11, p. 2917–2925, 2009.
- [17] GIGLIOBIANCO, T. *et al.* An alternative role of F_oF₁-ATP synthase in *Escherichia coli*: synthesis of thiamine triphosphate. *Scientific Reports*, v. 1, 2013.
- [18] LIU, D.; KE, Z.; LUO, J. Thiamine Deficiency and Neurodegeneration: the Interplay Among Oxidative Stress, Endoplasmic Reticulum Stress, and Autophagy. *Molecular Neurobiology*, v. 54, n. 7, p. 5440–5448, 2017.
- [19] BUENO, K.O. *et al.* Spatial cognitive deficits in an animal model of Wernicke–Korsakoff syndrome are related to changes in thalamic VDAC protein concentrations. *Neuroscience*, v. 294, p. 29–37, 2015.
- [20] KE, Z.J.; GIBSON, G.E. Selective response of various brain cell types during neurodegeneration induced by mild impairment of oxidative metabolism. *Neurochemistry International*, v. 45, n. 2–3, p. 361–369, 2004.
- [21] ANDERSEN, B.B. Reduction of Purkinje cell volume in cerebellum of alcoholics. v. i, p. 10–18, 2004.

- [22] BONTHIUS, D.J. *et al.* NeuroToxicology The protective effect of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) against alcohol toxicity depends upon the NO-cGMP-PKG pathway and NF- κ B. v. 29, p. 1080–1091, 2008.
- [23] OSIEZAGHA, K. *et al.* Thiamine deficiency and delirium. *Innovations in Clinical Neuroscience*, v. 10, n. 4, p. 26–32, 2013.
- [24] GANGOLF, M. *et al.* Thiamine triphosphate synthesis in rat brain occurs in mitochondria and is coupled to the respiratory chain. *Journal of Biological Chemistry*, v. 285, n. 1, p. 583–594, 2010.
- [25] SINGLETON, C. K.; MARTIN, P.R. Molecular Mechanisms of Thiamine Utilization. *Current Molecular Medicine*, v. 1, n. 2, p. 197–207, 2001.
- [26] NAVARRO, D. *et al.* Brain Lactate Synthesis in Thiamine Deficiency : A Re-evaluation Using ^1H - ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *Journal of Neuroscience Research*, v. 41, p. 33–41, 2005.
- [27] TORVIK, A. Topographic distribution and severity of brain lesions in Wernicke's encephalopathy. *Clinical Neuropathology*, 6(1):25-29, 1986.
- [28] SAVAGE, L.M.; HALL, J.M.; RESENDE, L.S. Translational Rodent Models of Korsakoff Syndrome Reveal the Critical Neuroanatomical Substrates of Memory Dysfunction and Recovery. v. 22, n. 2, p. 195–209, 2012.
- [29] FREITAS-SILVA, D.M.; RESENDE, L.S.; PEREIRA, S.R.C.; FRANCO, G.C.; RIBEIRO, A.M. *Behavioural Brain Research*, 211(1):33-40. 2010.
- [30] SCHOUSBOE *et al.* Energy Substrates to Support Glutamatergic and GABAergic Synaptic Function: Role of Glycogen, Glucose and Lactate. *Neurotoxicity Research*, 12(4):263-268. 2007.