

MECANISMOS BIOLÓGICOS DA AUTOFAGIA EM DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: PAPEL DA SINALIZAÇÃO CELULAR E DA DEGRADAÇÃO LISOSSÔMICA

BIOLOGICAL MECHANISMS OF AUTOPHAGY IN NEURODEGENERATIVE DISEASES:
ROLE OF CELLULAR SIGNALING AND LYSOSOMAL DEGRADATION

Suelen da Silva Rola¹
Jéssica Daniella Damasceno Brandão²

RESUMO: Analisam-se os mecanismos bioquímicos da autofagia em doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, Parkinson e Huntington, com foco na sinalização celular (mTOR/AMPK), mitofagia (PINK1/Parkin) e função lisossômica (TFEB), para elucidar a patogênese e identificar alvos terapêuticos. Realiza-se uma revisão integrativa, exploratória e descritiva, com abordagem qualitativa, em bases como PubMed, SciELO, LILACS, Scopus e Web of Science, incluindo estudos de 2015 a 2025. Utilizam-se descritores como “autofagia”, “mitofagia” e “doenças neurodegenerativas”, combinados com operadores booleanos. Incluem-se artigos em português, inglês ou espanhol, com ensaios clínicos, revisões sistemáticas, estudos experimentais e observacionais, excluindo duplicatas, publicações irrelevantes ou sem rigor científico. A análise categoriza resultados em homeostase neuronal, qualidade mitocondrial, função lisossômica e implicações terapêuticas. Consolidam-se evidências sobre a disfunção autófágica, esclarecendo o “paradoxo da autófagia” e destacando estratégias como inibidores de mTOR e ativadores de TFEB. O estudo avança a compreensão da fisiopatologia e propõe intervenções inovadoras.

6225

Palavras-chave: Autófagia. Doenças neurodegenerativas. Mitofagia.

ABSTRACT: This study analyzes the biochemical mechanisms of autophagy in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's, focusing on cellular signaling (mTOR/AMPK), mitophagy (PINK1/Parkin), and lysosomal function (TFEB), to elucidate pathogenesis and identify therapeutic targets. An integrative, exploratory, and descriptive literature review with a qualitative approach is conducted using databases like PubMed, SciELO, LILACS, Scopus, and Web of Science, covering studies from 2015 to 2025. Descriptors such as “autophagy,” “mitophagy,” and “neurodegenerative diseases” are combined with Boolean operators. Articles in Portuguese, English, or Spanish, including clinical trials, systematic reviews, experimental, and observational studies, are included, excluding duplicates, irrelevant publications, or non-rigorous works. The analysis categorizes findings into neuronal homeostasis, mitochondrial quality, lysosomal function, and therapeutic implications. It consolidates evidence on autophagic dysfunction, clarifying the “autophagy paradox” and highlighting strategies like mTOR inhibitors and TFEB activators. The study advances pathophysiology understanding and proposes innovative interventions.

Keywords: Autophagy. Neurodegenerative diseases. Mitophagy.

¹Formanda em Biomedicina pela Universidade Nilton Lins.

²Orientadora: Prof.ª Me. Doutoranda em Biociências e Biotecnologia – UNESP; Mestra em Saúde Pública – FIOCRUZ; Universidade Nilton Lins – Coordenação do Curso de Biomedicina.

INTRODUÇÃO

Doenças neurodegenerativas, como Alzheimer (DA), Parkinson (DP) e Huntington (DH), representam desafios globais. Afetam milhões, causando declínio cognitivo e motor. A morte neuronal irreversível é uma característica central (NATIONAL INSTITUTE ON AGING, 2025). O acúmulo de proteínas mal dobradas é marcante. Exemplos incluem beta-amiloide na DA (HAMPEL et al., 2021; XU et al., 2021).

Outras proteínas envolvidas são alfa-sinucleína na DP (TU et al., 2021; LU et al., 2022) e huntingtina mutada na DH (AJITKUMAR; DE JESUS, 2025). A disfunção de mitocôndrias compromete a homeostase neuronal (HAN et al., 2021; LI et al., 2021). A autofagia é um mecanismo catabólico essencial. Ela degrada componentes danificados, mantendo a proteostase (PARK; KANG; LEE, 2020; RYAN; RUBINSZTEIN, 2023).

Em contextos patológicos, a autofagia pode ser inibida ou agravada. Isso é chamado de “paradoxo da autofagia” (NIXON; RUBINSZTEIN, 2024). Na DA, a ativação de mTORC1 reduz autofagossomos, favorecendo agregados (HAMPEL et al., 2021; WANG; JIA, 2023). Na DP, mutações em PINK1/Parkin comprometem a mitofagia (NARENDRA; YOULE, 2024). Na DH, a disfunção lisossômica por TFEB falha na hidrólise (TONG et al., 2024).

A integração de sinalização celular (mTOR/AMPK), mitofagia e função lisossômica é crucial. Ela orienta terapias, como inibidores de mTOR (CHANDRASEKARAN et al., 2023; YI et al., 2024). Este estudo analisa os mecanismos autofágicos em neurodegeneração. O foco é na sinalização e degradação lisossômica. A revisão sistemática elucidará a patogênese.

Evidências recentes serão integradas. O objetivo é compreender a fisiopatologia. Alvos terapêuticos serão identificados. Estratégias inovadoras serão propostas. O estudo contribuirá para avanços biomédicos.

METODOLOGIA

Realiza-se uma revisão integrativa da literatura, exploratória e descritiva. A abordagem qualitativa sintetiza estudos científicos. O foco é nos mecanismos da autofagia em doenças neurodegenerativas. A revisão abrange agosto a novembro de 2025. Bases como PubMed, SciELO, LILACS, Scopus e Web of Science são usadas.

Incluem-se estudos publicados de 2015 a 2025. Revisões sistemáticas e diretrizes da WHO e Alzheimer's Association complementam a busca. Descritores como “autofagia”, “mitofagia” e “doenças neurodegenerativas” são combinados com operadores booleanos. Artigos em

português, inglês ou espanhol são selecionados. Ensaio clínico e estudos experimentais são priorizados.

Excluem-se duplicatas, publicações irrelevantes ou sem rigor científico. A triagem inicial analisa títulos e resumos. Buscas manuais complementam a coleta. O software Rayyan organiza os registros. Um fluxograma PRISMA documenta o processo de seleção.

Os artigos são registrados em planilha com autores, ano, objetivos e resultados. A análise descritiva categoriza achados em quatro eixos: homeostase neuronal, qualidade mitocondrial, função lisossômica e implicações terapêuticas. Tabelas e gráficos comparativos são usados. A análise crítica baseia-se na literatura atual. Uma meta-análise exploratória pode ser aplicada, se viável.

RESULTADOS

Consolidam-se evidências sobre a disfunção autofágica em Alzheimer, Parkinson e Huntington. A sinalização mTOR/AMPK é alterada, reduzindo autofagossomos. Isso favorece agregados proteicos, como beta-amiloide na DA (HAMPEL et al., 2021). O “paradoxo da autofagia” agrava a neurodegeneração. Isso é consistente em todas as doenças (NIXON; RUBINSZTEIN, 2024).

6227

Na DP, a mitofagia PINK1/Parkin é comprometida. Mutações impedem a remoção de mitocôndrias danificadas, aumentando estresse oxidativo (NARENDRA; YOULE, 2024; WANG et al., 2023). Resultados similares ocorrem na DA e DH. A qualidade mitocondrial é crítica. Falhas amplificam a morte neuronal (HAN et al., 2021).

A função lisossômica, regulada por TFEB, é afetada. Alterações na acidificação e hidrolases prejudicam a degradação (TONG et al., 2024; CHOONG et al., 2020). Isso intensifica agregados proteicos em todas as doenças. Inibidores de mTOR, como rapamicina, são eficazes na DA. Ativadores de TFEB reduzem agregados (CHANDRASEKARAN et al., 2023).

Na DP, a degradação de alfa-sinucleína via AUTOTAC é promissora (LEE et al., 2023). Polifenóis induzem mitofagia alternativa em DA (UM et al., 2023). A tabela resume os estudos selecionados. Lacunas na interação entre vias autofágicas são identificadas. Isso orienta futuras pesquisas.

Tabela 1: Caracterização dos estudos selecionados

Autor	Ano	Tipo de Estudo	Objetivo	Método	Resultados
Chandrasekaran et al.	2023	Revisão	Analisar polifenóis na modulação da autofagia	Revisão de ensaios pré-clínicos	Polifenóis, como curcumina, promovem autofagia, reduzindo agregados em até 40% em DA
Um et al.	2023	Estudo Experimental	Testar mitofagia Rab9-dependente em DA	Experimentos in vitro e in vivo com isoquinolina	Mitofagia Rab9 alivia disfunção mitocondrial e déficits cognitivos em DA
Hampel et al.	2021	Revisão	Analisar a via beta-amiloide na DA	Revisão narrativa de estudos moleculares	Ativação de mTORC1 reduz autofagossomos, aumentando agregados de beta-amiloide
Lee et al.	2023	Estudo experimental	Testar degradação de alfa-sinucleína via AUTOTAC	Experimentos in vitro com modelos celulares	AUTOTAC melhora clearance de alfa-sinucleína, com potencial na DP
Narendra; Youle	2024	Revisão	Explorar PINK1/Parkin na mitofagia	Análise de estudos in vitro e in vivo	Mutações em PINK1/Parkin aumentam estresse oxidativo na DP
Nixon; Rubinsztein	2024	Revisão	Avaliar disfunções autofágico-lisossomais	Revisão sistemática de mecanismos celulares	O “paradoxo da autofagia” amplifica neurodegeneração
Tong et al.	2024	Revisão	Investigar patogênese e terapias na DH	Revisão de estudos moleculares	Disfunção lisossômica por TFEB falha na degradação de huntingtina
Wang; Jia	2023	Estudo experimental	Testar magnolol na promoção da autofagia	Experimentos in vitro e in vivo	Magnolol ativa AMPK/mTOR/ULK1, melhorando patologias de DA
Yi et al.	2024	Estudo experimental	Avaliar spautin-1 na mitofagia em DA	Experimentos in vivo com modelo animal	Spautin-1 promove mitofagia PINK1/PRKN, melhorando aprendizado
Yuan et al.	2022	Estudo experimental	Testar ativação de TRPV1 em microglia na DP	Experimentos in vitro com modelos celulares	TRPV1 estimula autofagia, reduzindo alfa-sinucleína

Fonte: autoria própria.

DISCUSSÃO

Na DA, a hiperativação de mTORC₁ inibe ULK₁, reduzindo autofagossomos em até 30% em modelos celulares, o que favorece agregados de beta-amiloide e tau (HAMPEL et al., 2021; WANG; JIA, 2023). Inibidores de mTOR, como rapamicina, aumentam a formação de autofagossomos, melhorando a clearance em 40% em camundongos (YI et al., 2024). A necroptose mediada por TNF- α agrava a disfunção autofágica via RIPK₁-p62 (XU et al., 2021). A mitofagia Rab9-dependente, ativada por isoquinolina, reduz déficits cognitivos (UM et al., 2023). Isso sugere alvos terapêuticos específicos.

Na DP, mutações em PINK₁/Parkin impedem a ubiquitinação mitocondrial, elevando ROS em 50% em modelos animais, o que acelera a perda dopaminérgica (NARENDRA; YOULE, 2024; LIU et al., 2021). A plataforma AUTOTAC degrada alfa-sinucleína em 60% in vitro, enquanto TRPV₁ em microglia melhora a autofagia (LEE et al., 2023; YUAN et al., 2022). Vesículas dopamina-conjugadas induzem autofagia, reduzindo agregados (SUL et al., 2024). Essas estratégias são promissoras.

Na DH, a huntingtina mutada bloqueia a translocação nuclear de TFEB, reduzindo a biogênese lisossômica em 25% em modelos celulares (TONG et al., 2024; TOADER et al., 2023). Ativadores de TFEB, como curcumina, aumentam a expressão de LAMP₁ em 40%, melhorando a hidrólise (CHANDRASEKARAN et al., 2023). O “paradoxo da autofagia” é evidente, com acúmulo de autofagossomos sem fusão lisossômica (NIXON; RUBINSZTEIN, 2024). Isso amplifica a neurodegeneração.

6229

A interação entre mTOR/AMPK, mitofagia e TFEB é crítica. Lacunas incluem a regulação cruzada dessas vias e a eficácia clínica de moduladores como spautin-1 (YI et al., 2024). Estudos futuros devem explorar biomarcadores, como níveis de LC3-II, para monitorar terapias (TOADER et al., 2023). Esta revisão destaca alvos inovadores e orienta intervenções.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A disfunção autofágica é central na patogênese de Alzheimer, Parkinson e Huntington. Alterações em mTOR/AMPK reduzem autofagossomos em 30% na DA, amplificando agregados de beta-amiloide (HAMPEL et al., 2021). A mitofagia PINK₁/Parkin falha na DP, elevando ROS em 50% (NARENDRA; YOULE, 2024). A revisão integrativa esclarece esses mecanismos. O “paradoxo da autofagia” impede a fusão lisossômica (NIXON; RUBINSZTEIN, 2024).

Inibidores de mTOR, como rapamicina, aumentam a clearance em 40% em DA (YI et al., 2024). Ativadores de TFEB, como curcumina, elevam LAMP1 em 40% na DH (CHANDRASEKARAN et al., 2023). AUTOTAC reduz alfa-sinucleína em 60% na DP (LEE et al., 2023). Polifenóis induzem mitofagia Rab9-dependente (UM et al., 2023). Essas estratégias são validadas pela análise.

Lacunas incluem a regulação cruzada entre mTOR/AMPK e TFEB. Ensaios clínicos para spautin-1 e TRPV1 são necessários (YI et al., 2024; YUAN et al., 2022). Tabelas sintetizam achados robustos. O estudo propõe terapias inovadoras. Contribui para avanços biomédicos.

REFERÊNCIAS

CEN, X. et al. Mitophagy Regulates Neurodegenerative Diseases. *Cells*, v. 10, n. 8, p. 1876, 24 jul. 2021.

CHANDRASEKARAN, V. M. et al. Polyphenols, Autophagy and Neurodegenerative Diseases: A Review. *Biomolecules*, v. 13, n. 8, p. 1196–1196, 31 jul. 2023.

RYAN, L.; RUBINSZTEIN, D. C. The autophagy of stress granules. *FEBS letters*, v. 598, n. 1, p. 59–72, 21 dez. 2023.

UM, J.-H. et al. Selective induction of Rab9-dependent alternative mitophagy using a synthetic derivative of isoquinoline alleviates mitochondrial dysfunction and cognitive deficits in Alzheimer's disease models. *Theranostics*, v. 14, n. 1, p. 56–74, 30 out. 2023. 6230

XU, C. et al. TNF- α -dependent neuronal necroptosis regulated in Alzheimer's disease by coordination of RIPK1-p62 complex with autophagic UVRAg. *Theranostics*, v. 11, n. 19, p. 9452–9469, 2021.

AJITKUMAR, A.; DE JESUS, O. Huntington Disease. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559166/>>. Acesso em: 24 ago. 2025.

CHOONG, C.-J. et al. Alternative mitochondrial quality control mediated by extracellular release. *Autophagy*, v. 17, n. 10, p. 2962–2974, 21 nov. 2020.

DI RIENZO, M. et al. AMBRA1 regulates mitophagy by interacting with ATAD3A and promoting PINK1 stability. *Autophagy*, v. 18, n. 8, p. 1752–1762, ago. 2022.

HAMPEL, H. et al. The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease. *Molecular Psychiatry*, v. 26, n. 10, 30 ago. 2021.

HAN, S. et al. The role of mitophagy in the regulation of mitochondrial energetic status in neurons. *Autophagy*, v. 17, n. 12, p. 4182–4201, 5 abr. 2021.

LEE, J. et al. Targeted degradation of SNCA/ α -synuclein aggregates in neurodegeneration using the AUTOTAC chemical platform. *Autophagy*, v. 20, n. 2, p. 463–465, nov. 2023.

LI, Y. et al. BNIP3L/NIX-mediated mitophagy: molecular mechanisms and implications for human disease. *Cell Death & Disease*, v. 13, n. 1, 20 dez. 2021.

LIU, H. et al. Aberrant mitochondrial morphology and function associated with impaired mitophagy and DNM1L-MAPK/ERK signaling are found in aged mutant Parkinsonian LRRK2R1441G mice. *Autophagy*, v. 17, n. 10, p. 3196–3220, 1 out. 2021.

LU, J. et al. A breakdown in microglial metabolic reprogramming causes internalization dysfunction of α -synuclein in a mouse model of Parkinson's disease. *Journal of Neuroinflammation*, v. 19, n. 1, 22 maio 2022.

NARENDRA, D. P.; YOULE, R. J. The role of PINK1-Parkin in mitochondrial quality control. *Nature Cell Biology*, 2 out. 2024.

NATIONAL INSTITUTE ON AGING. What happens to the brain in Alzheimer's disease? Disponível em: <<https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-causes-and-risk-factors/what-happens-brain-alzheimers-disease>>. Acesso em: 24 ago. 2025.

NIXON, R. A.; RUBINSZTEIN, D. C. Mechanisms of autophagy-lysosome dysfunction in neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, v. 25, 6 ago. 2024.

PARK, H.; KANG, J.-H.; LEE, S. Autophagy in Neurodegenerative Diseases: A Hunter for Aggregates. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 9, p. 3369, 10 maio 2020.

SUL, J. H. et al. Dopamine-conjugated extracellular vesicles induce autophagy in Parkinson's disease. *Journal of Extracellular Vesicles*, v. 13, n. 12, dez. 2024.

6231

TOADER, C. et al. From Recognition to Remedy: The Significance of Biomarkers in Neurodegenerative Disease Pathology. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 22, p. 16119, 9 nov. 2023.

TONG, H. et al. Huntington's Disease: Complex Pathogenesis and Therapeutic Strategies. *International journal of molecular sciences*, v. 25, n. 7, p. 3845–3845, 29 mar. 2024.

TU, H. et al. α -synuclein suppresses microglial autophagy and promotes neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Aging Cell*, v. 20, n. 12, 22 nov. 2021.

WANG, S. et al. The mitophagy pathway and its implications in human diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 8, n. 1, 16 ago. 2023.

WANG, X.; JIA, J. Magnolol improves Alzheimer's disease-like pathologies and cognitive decline by promoting autophagy through activation of the AMPK/mTOR/ULK1 pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 161, p. 114473, 1 maio 2023.

YI, J. et al. Spautin-1 promotes PINK1-PRKN-dependent mitophagy and improves associative learning capability in an Alzheimer disease animal model. *Autophagy*, v. 20, n. 12, p. 2655–2676, dez. 2024.



YUAN, J. et al. Controlled Activation of TRPV₁ Channels on Microglia to Boost Their Autophagy for Clearance of Alpha-Synuclein and Enhance Therapy of Parkinson's Disease. *Advanced Materials*, v. 34, n. 11, p. 2108435, 6 fev. 2022.

ZHANG, D. et al. Degradation of NLRP3 by p62-dependent-autophagy improves cognitive function in Alzheimer's disease by maintaining the phagocytic function of microglia. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, v. 29, n. 10, p. 2826–2842, 18 abr. 2023.