



EXENDINA-4 REVERTE ALTERAÇÕES NA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA DE RATOS DIABÉTICOS

Manuela Sangalli Gasparin, Carlos Alberto Gonçalves

Programa de Pós Graduação em Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre – RS

INTRODUÇÃO

O sistema nervoso central (SNC) é seletivamente impermeável às moléculas presentes no sangue devido à presença da barreira hematoencefálica (BHE), formada por vários tipos celulares incluindo células endoteliais e glias que asseguram um microambiente estável para as células encefálicas. Distúrbios nos microvasos cerebrais associados ao diabetes mellitus (DM) podem perturbar a homeostase e contribuir para o prejuízo cognitivo associado a esta doença. Várias proteínas formam as junções oclusivas do componente vascular desta barreira, tais como a proteína da zona ocludente-1 (ZO-1), ocludinas e claudinas. Os canais de água aquaporina-4 (AQP4) também têm sido utilizados como marcadores da permeabilidade e atividade da BHE.

OBJETIVOS

Avaliar o prejuízo cognitivo espacial em associação com o conteúdo das proteínas que compõem a BHE em ratos Wistar-Kyoto e, adicionalmente, determinar o efeito da exendina-4, um agonista dos receptores do peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) frente aos parâmetros acima descritos.

MÉTODOS

STZ 75mg/kg i.p. → Após 60 dias da injeção foram realizadas as avaliações



Labirinto aquático de Morris

Western blotting

ZO-1, ocludina, claudina-5 e AQP4

DM- veículo e DM-EX-4

EX-4 10 µg/Kg por 28 dias

Avaliações foram repetidas

RESULTADOS

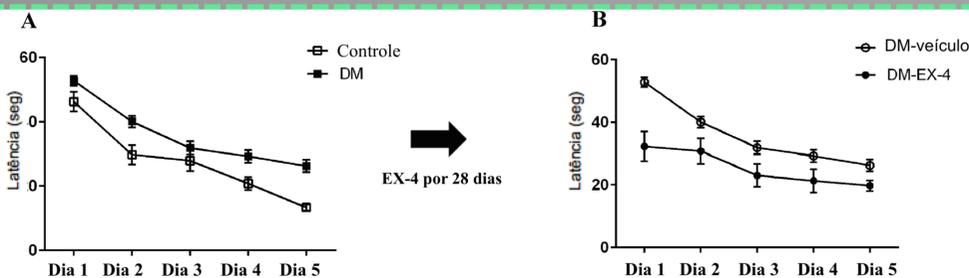


Figura 1. Grupos controle e DM nas sessões de treinamento. O desempenho da tarefa melhorou significativamente quando os dias e tratamento foram analisados separadamente, mas não houve interação entre esses fatores ($p = 0,2373$). B: O grupo diabético foi dividido aleatoriamente em dois sub-grupos, DM-veículo e DM-EX-4, que receberam durante 4 semanas veículo ou EX-4, respectivamente. Ao avaliar a sessão de treinamento, os dois subgrupos apresentaram desempenhos semelhantes e melhoraram a latência para encontrar a plataforma durante a fase de aquisição.

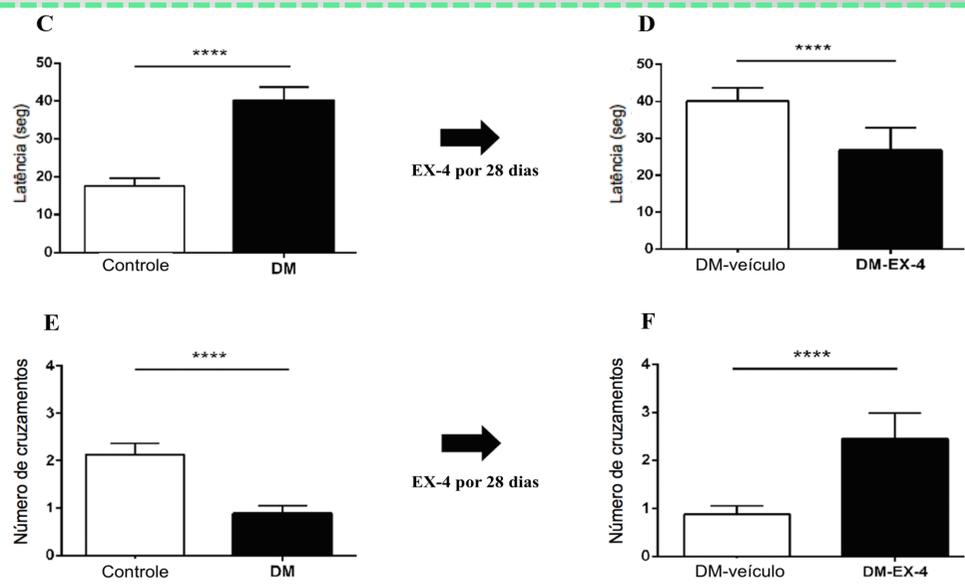


Figura 1. C: No dia do teste, o grupo DM apresentou uma latência maior para chegar ao local da plataforma em relação ao grupo controle. **D:** DM-EX-4 aprimorou a latência quando comparado com o grupo DM-veículo. **E:** O número de cruzamentos sobre o local da plataforma foi significativamente menor no grupo DM em comparação com o grupo controle. **F:** O grupo DM-EX-4 apresentou um maior número de cruzamentos através do local da plataforma, quando comparado com o DM-veículo. Os dados representam médias \pm D.P., $n = 10-12$. As diferenças na latência entre os tratamentos e os dias de treino foram analisados por ANOVA de duas vias com medidas repetidas, assumindo $p < 0,05$ como significativo. As diferenças na latência e no número de cruzamentos no dia do teste foram analisados pelo teste *t* de Student não pareado. **** $P < 0,0001$.

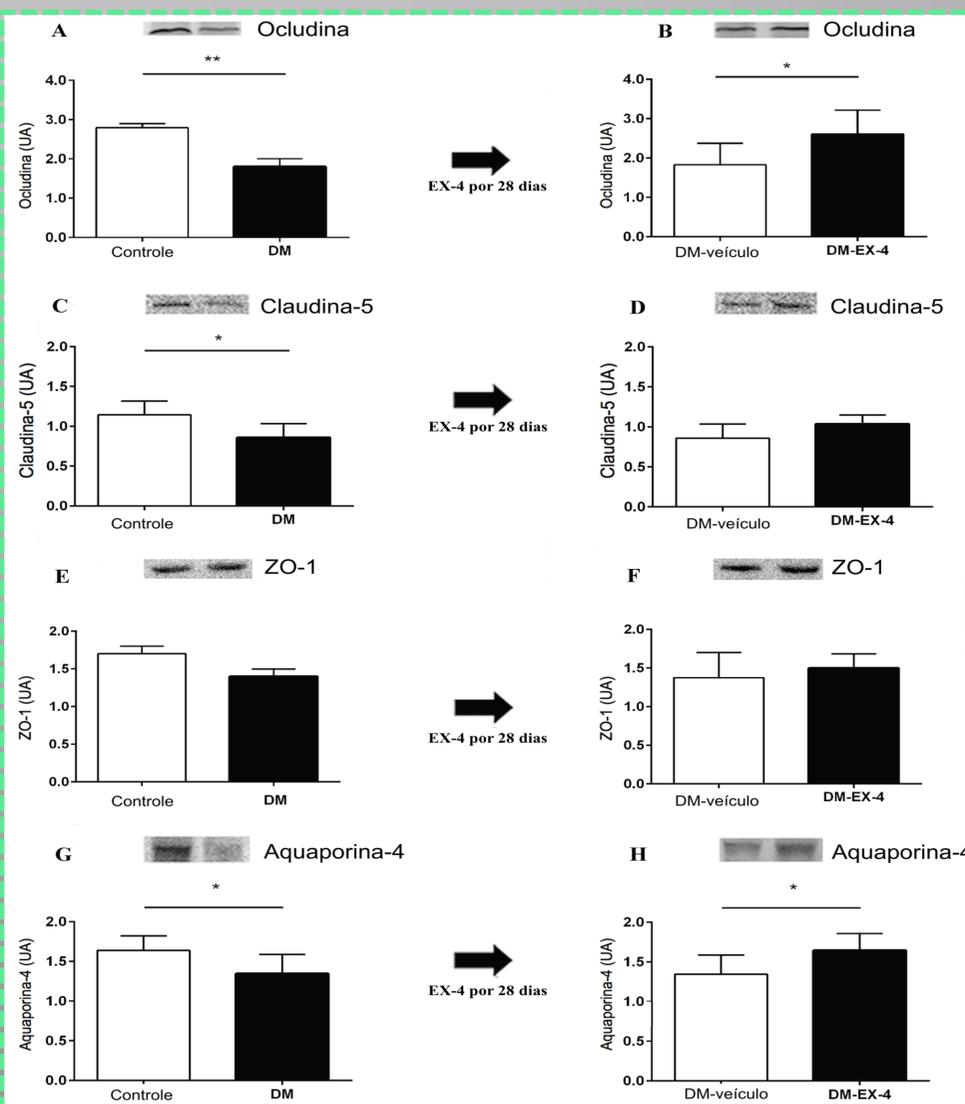


Figura 4. Os conteúdos de proteínas específicas da BHE estão reduzidos em ratos diabéticos. Western blotting mostrou uma diminuição na ocludina (A), claudina-5 (C) e AQP4 (G) em ratos diabéticos. ZO-1 não foi alterada (E). O tratamento com EX-4 recuperou os conteúdos de ocludina (B) e AQP4 (H). Claudina-5 (D) e ZO-1 (F) não foram alteradas pelo tratamento com EX-4. Western blots representativos para cada proteína estão apresentadas em cima de seu respectivo gráfico. Os resultados estão normalizados para a β -actina e representam as médias \pm S.E.M. de pelo menos cinco experimentos independentes expressos em unidades arbitrárias. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ significativamente diferente, como determinado pelo teste *t* de Student não pareado.

CONCLUSÕES

Estes dados contribuem para uma melhor compreensão da neuropatologia associada ao DM, em particular ao prejuízo cognitivo e o aumento da permeabilidade da BHE. Além disso, os resultados sugerem as proteínas da barreira como possíveis alvos terapêuticos e a exendina-4 como estratégia para o tratamento do déficit cognitivo associado ao DM.