

O EXERCÍCIO MATERNO PROTEGE CONTRA O PREJUÍZO NA MEMÓRIA INDUZIDO PELO PEPTÍDEO β -AMILOIDE OLIGOMÉRICO ADMINISTRADO NA PROLE

ANDRÉ BRUM SACCOMORI^{1,2} & CRISTIANE MATTÉ^{2,3}

1 Graduação em Biomedicina, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil
2 Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Laboratório de Programação Metabólica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil
3 Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é a desordem neurodegenerativa mais comum, cuja incidência está associada com o aumento na expectativa de vida da população.¹ Como característica clínica, um indivíduo diagnosticado com DA apresenta sinais de demência que iniciam com perda da memória, sendo o hipocampo a região cerebral mais afetada. A fisiopatologia é marcada por duas alterações no sistema nervoso central: deposição extracelular do peptídeo beta amiloide (β A) e emaranhados neurofibrilares da proteína tau no meio intracelular, levando à perda neuronal e à gliose.² Durante o desenvolvimento da DA, alguns mecanismos celulares e moleculares, como o dano neuronal, alterações do metabolismo energético e estresse oxidativo, parecem contribuir para as suas características patológicas.²⁻³ A ausência de um diagnóstico clínico precoce e preciso, além de tratamento efetivo para a DA continuam um desafio. Muitas doenças estão relacionadas à programação metabólica durante o período de desenvolvimento fetal⁴ e a intervenção materna, bem como a prática de exercício físico durante a gestação, pode contribuir com mudanças favoráveis à saúde do feto e prevenir o desenvolvimento de doenças crônicas na infância e na vida adulta.⁵⁻⁶



Objetivo

Investigar se o exercício materno (EM) durante a gestação pode proteger a prole contra prejuízos na memória causados pelo β A oligomérico (β AO, 500 pM/rato) nos filhotes, bem como analisar parâmetros bioquímicos em hipocampo (HC) e córtex pré-frontal (CPF).

Materiais e métodos

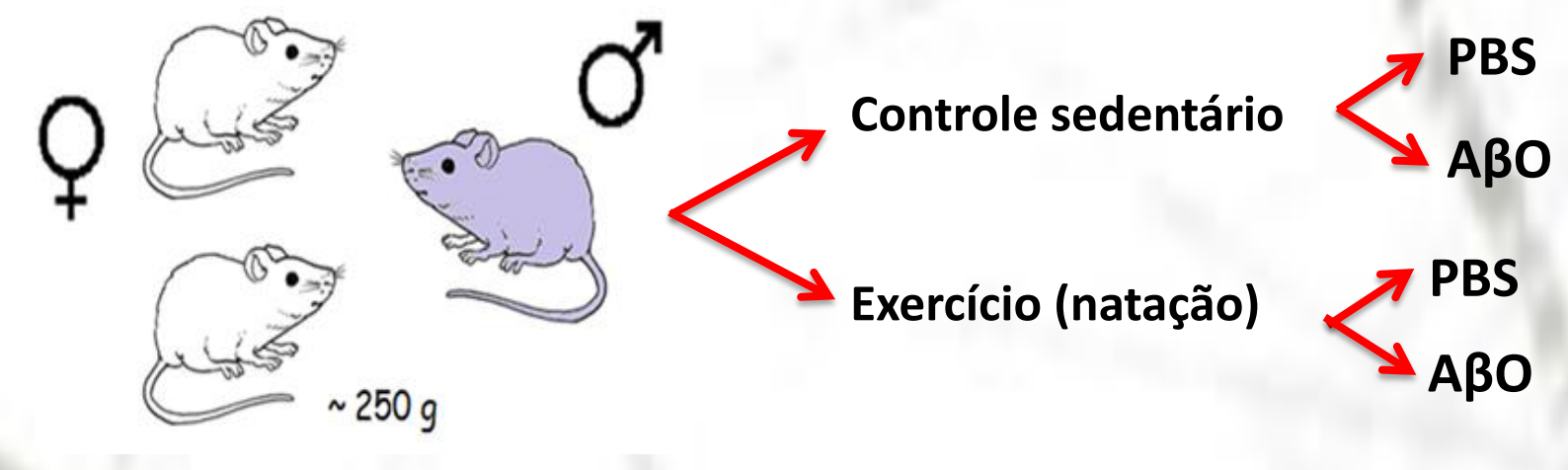


Figura 1. Grupos experimentais.

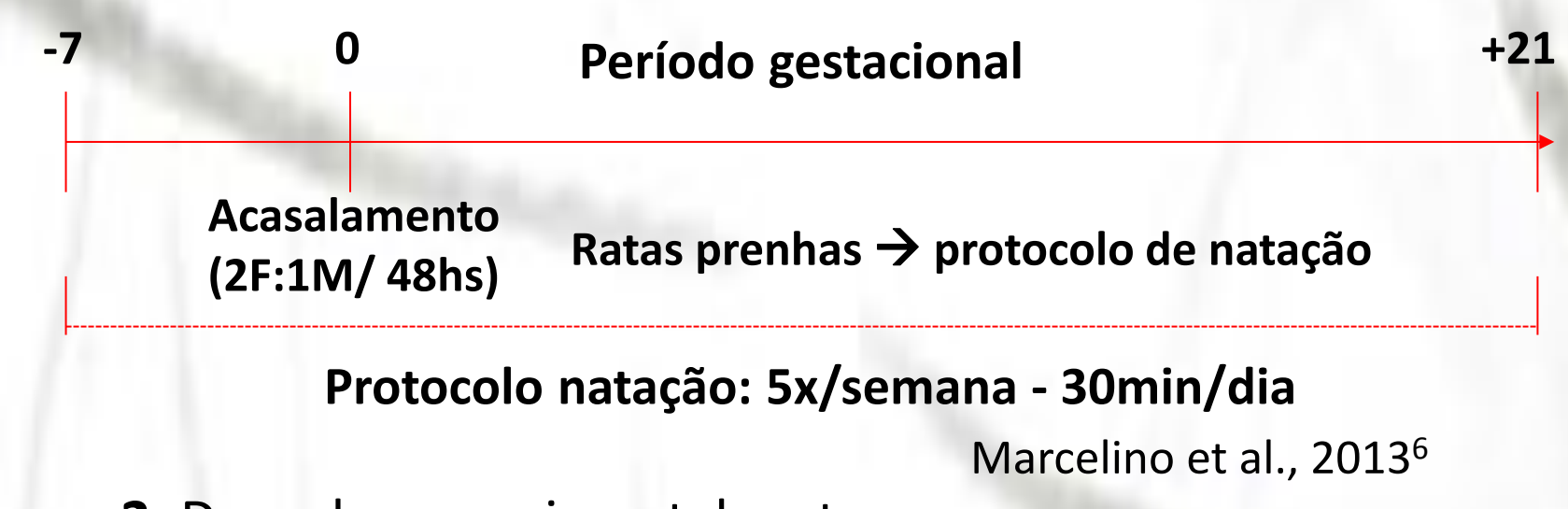


Figura 2. Desenho experimental materno.

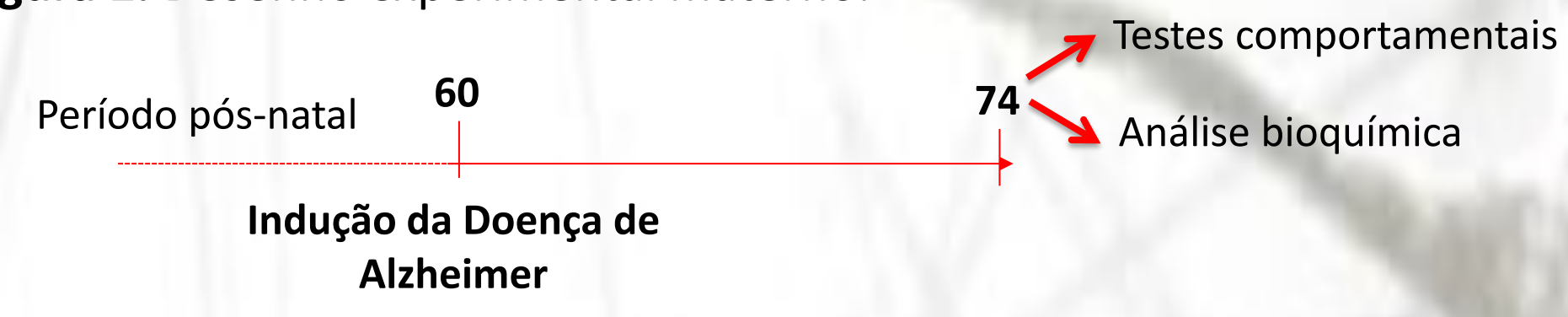


Figura 3. Desenho experimental da prole.

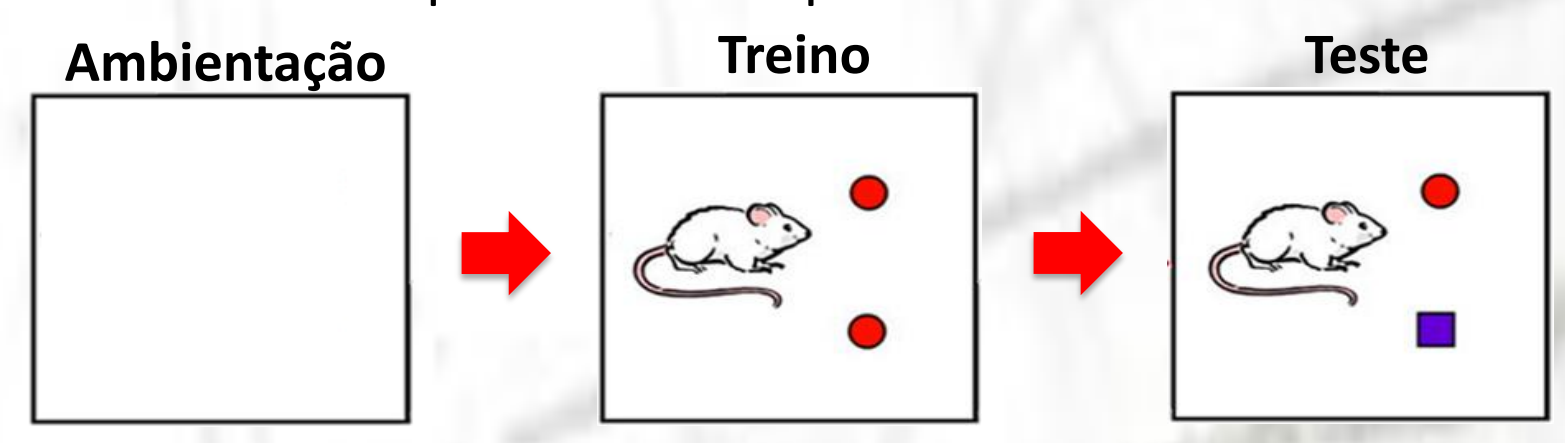


Figura 4. Aparato para o teste de campo aberto e reconhecimento de objetos.



Figura 5. Aparato para o teste do labirinto aquático de Morris.

*Os parâmetros mitocondriais, níveis de espécies reativas e de óxido nítrico foram analisados através de citometria de fluxo.
*Os valores estão expressos como média \pm erro padrão.
*Os dados foram avaliados através do teste de análise de variância (ANOVA) de duas vias e, seguido pelo pós-teste de Tukey.
*O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFRGS, sob o Nº 27349.

Discussão e conclusão

Sabe-se que a exposição materna à fatores ambientais durante a gravidez, como a prática de exercício físico, pode programar o metabolismo do feto.⁴ Os traços da programação fetal estabelecidos durante o período intrauterino podem ter influência na vida adulta da prole, podendo modular algumas respostas frente a estressores.⁴ O exercício físico é uma estratégia não farmacológica capaz de atenuar características clínicas de doenças crônicas, incluindo a DA.⁷ Em decorrência dos processos adaptativos promovidos pelo exercício físico ocorre aumento da produção de espécies reativas e de óxido nítrico, bem como ativação de vias de sinalização que promovem a transcrição de enzimas antioxidantes, favorecendo o equilíbrio redox no indivíduo praticante.⁸ No entanto, o presente trabalho observou que o EM pode modular algumas respostas na prole. O EM melhorou a função mitocondrial no HC da prole, a qual não foi abolido pelo β AO. O β AO não alterou os parâmetros neuroquímicos no HC, porém, induziu aumento da produção de espécies reativas e diminuição nos níveis de óxido nítrico no CPF; este último foi prevenido pelo EM. O tratamento com β AO não alterou a atividade motora dos animais, mas promoveu déficit de memória aliado a redução dos níveis de BDNF no HC. O EM preveniu o déficit de memória, observado através dos testes comportamentais, de forma independente de BDNF. Nossos resultados evidenciam um efeito protetor do EM contra o déficit de memória induzido pelo β AO, o que parece estar associado à modulação da função mitocondrial.

Resultados

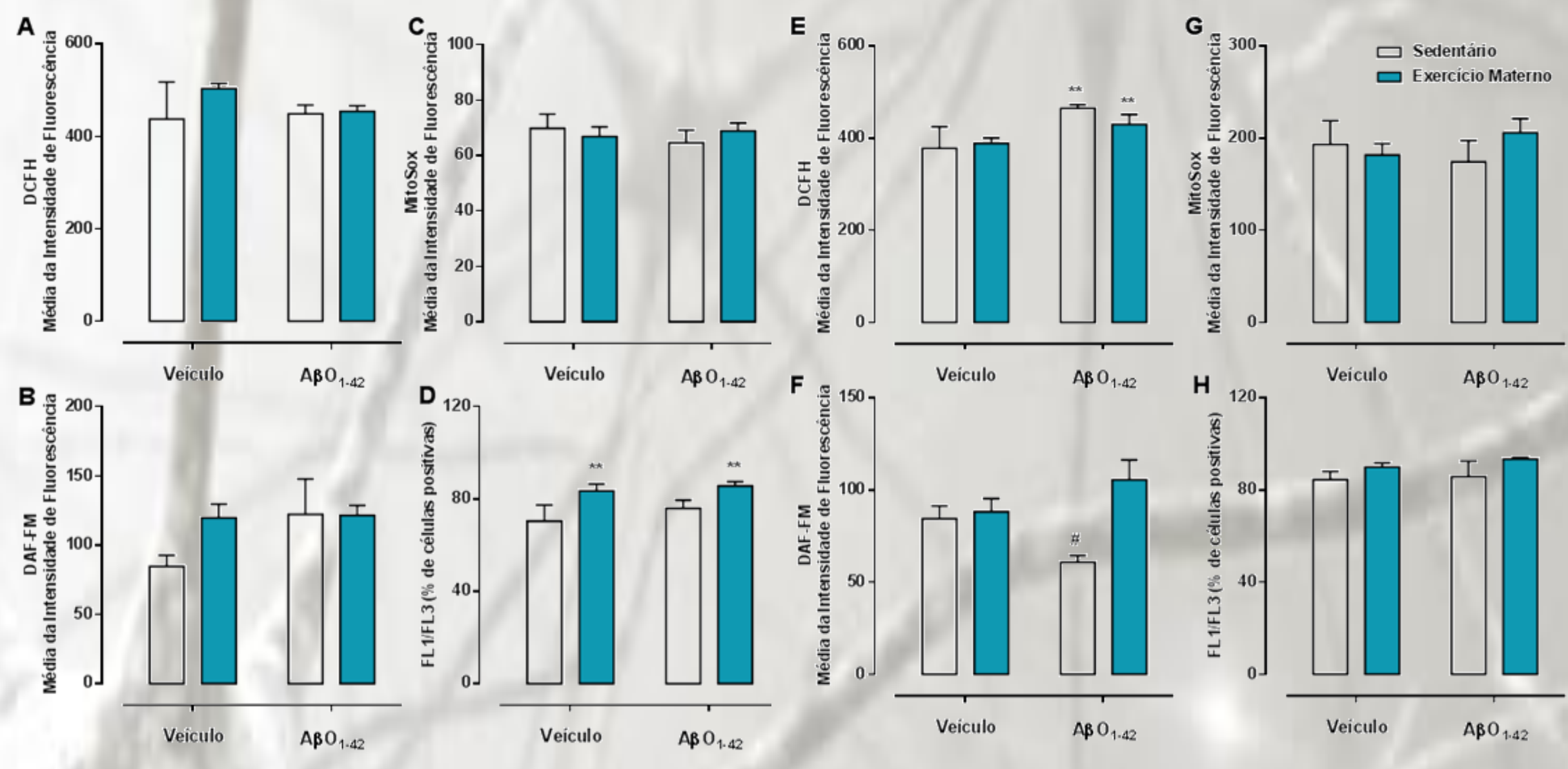


Figura 6. Parâmetros bioquímicos obtidos em amostras encefálicas da prole (PND 60) de ratas sedentárias e exercitadas, 14 dias após a injeção intracerebroventricular (i.c.v.) de PBS ou β AO (500 pM/rato): hipocampo (A-D) e córtex pré-frontal (E-H). (A e E) Níveis de espécies reativas (DCFH), (B e F) níveis de superóxido mitocondrial (MitoSox Red), (C e G) de óxido nítrico (DAF-FM); e, (D e H) razão entre massa e potencial de membrana mitocondrial (MitoTracker Green e MitoTracker Red). Os valores expressam a média da intensidade de fluorescência obtido em citômetro de fluxo.
* $p < 0,05$ em comparação ao grupo controle sedentário.
$p < 0,05$ em comparação ao grupo sedentário + β AO.

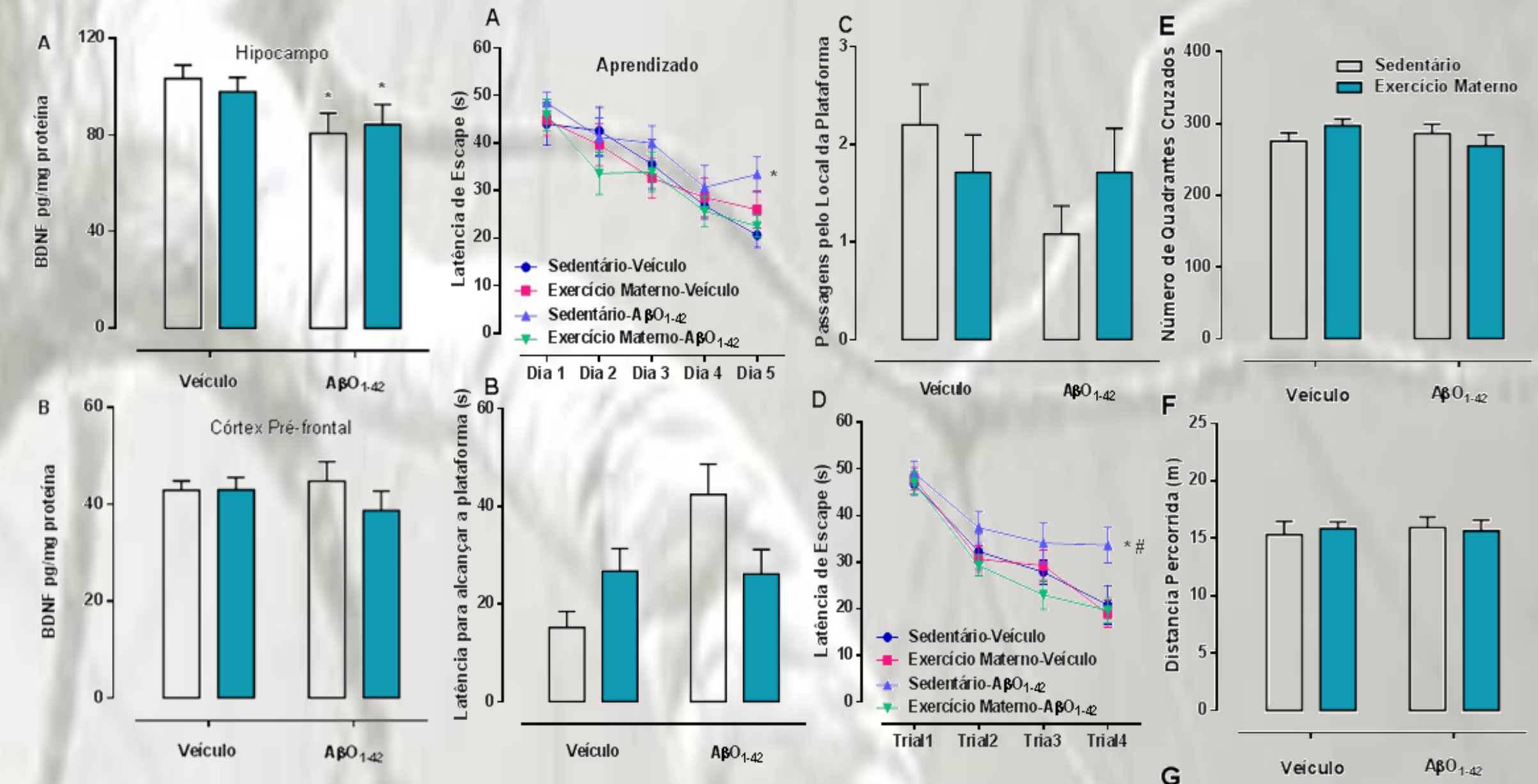


Figura 7. Níveis de BDNF maduro em (A) hipocampo e (B) córtex pré-frontal da prole submetida aos testes comportamentais.
* $p < 0,05$ em comparação ao grupo controle sedentário.
Figura 8. Testes comportamentais da prole. (A) Aprendizado (dias 1-5/ 4 trials/dia); (B-C) teste de memória de referência (dia 6): (B) latência para alcançar o local da plataforma e (C) número de vezes que o rato passou pelo local onde se encontrava a plataforma; (D) (E-F) teste do campo aberto; e, (G) índice de discriminação de objetos.
* $p < 0,05$ comparado ao grupo controle sedentário.
$p < 0,05$ comparado ao grupo sedentário + β AO.