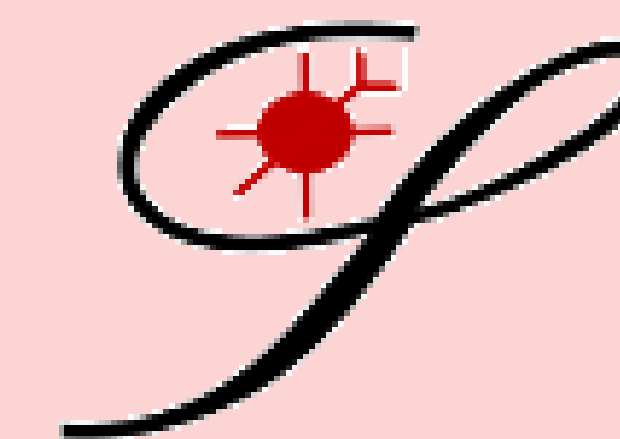


O Modelo de Estreptozotocina Intracerebroventricular Altera a Proteína Calcineurina



Bárbara Carolina Federhen, Carlos Alberto Saraiva Gonçalves.
Laboratório 33 - Departamento de Bioquímica – ICBS - UFRGS



INTRODUÇÃO

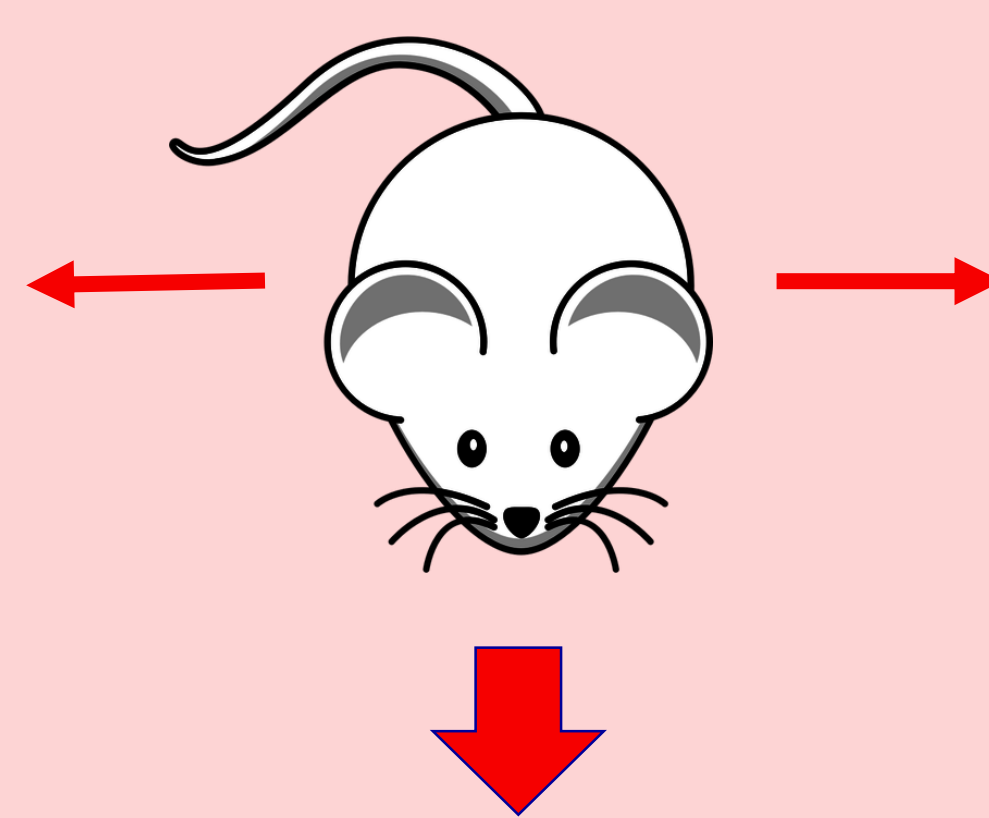
Uma das formas mais comuns da manifestação da demência é através da doença de Alzheimer (DA), sendo esta uma doença neurodegenerativa caracterizada por perdas neuronais e sinápticas, resultando no declínio das funções cognitivas e prejuízo da convivência social. Microscopicamente, a perda neuronal se apresenta sob forma de placas senis formadas pelo depósito extracelular do peptídeo β -amilóide e por emaranhados neurofibrilares intracelulares resultantes da deposição anormal da proteína tau hiperfosforilada.

A **Calcineurina** (CaN), uma proteína fosfatase dependente de Ca^{2+} e calmodulina, é ativada e expressa em astrócitos hipocámpais durante o envelhecimento, lesões e DA. Diversos modelos de DA em animais têm sido desenvolvidos e, dentre eles, destaca-se a infusão intracerebroventricular (icv) de estreptozotocina (STZ), que apresenta características neuroquímicas e fisiopatológicas semelhantes à DA.

O objetivo deste trabalho foi avaliar as alterações cognitivas e neuroquímicas induzidas pela infusão de STZ icv.

MATERIAIS E MÉTODOS

Grupo SHAM que recebeu a solução salina balanceada de Hank (HBSS) via icv.



Grupo STZ, que recebeu STZ via icv 3 mg/kg bilateralmente.

→ Após a 3ª semana da infusão de STZ, os animais foram avaliados pelo labirinto aquático de Morris (LAM);

→ No final da quarta semana os animais foram eutanasiados e seus hipocámpos coletados para análise das proteínas **CaN A**, **NFATc3** por Western blotting, **GFAP** e **S100B** por ELISA.

RESULTADOS

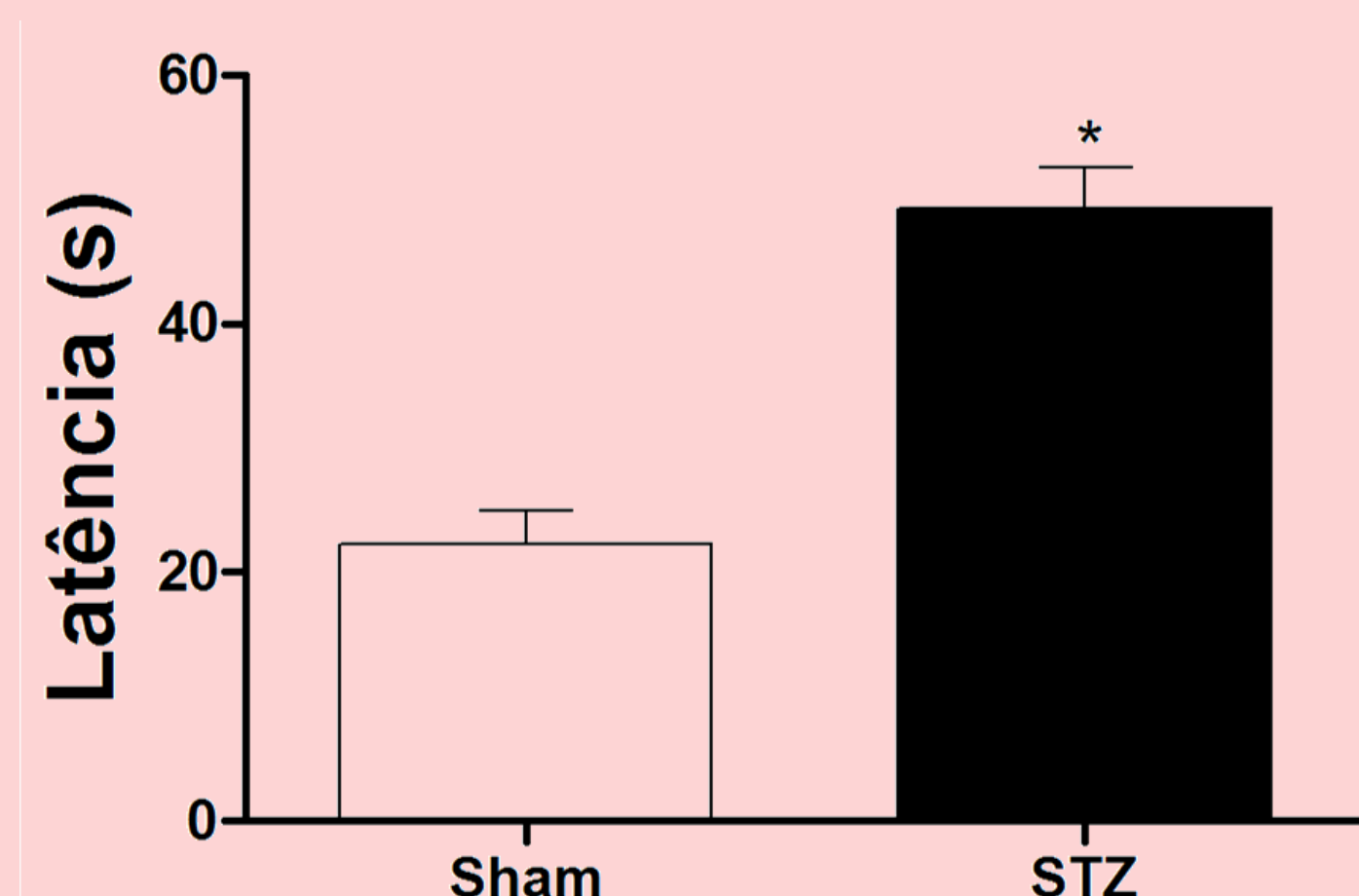


Figura 1 - Performance cognitiva de ratos submetidos à infusão icv de STZ avaliada pelo labirinto aquático de Morris (LAM). A exposição dos animais à STZ induziu declínio cognitivo, demonstrado pela diferença entre as latências (s) no dia do teste no LAM: SHAM (22,2 ± 2,68) e STZ (49,2 ± 3,33), $p < 0,0001$.

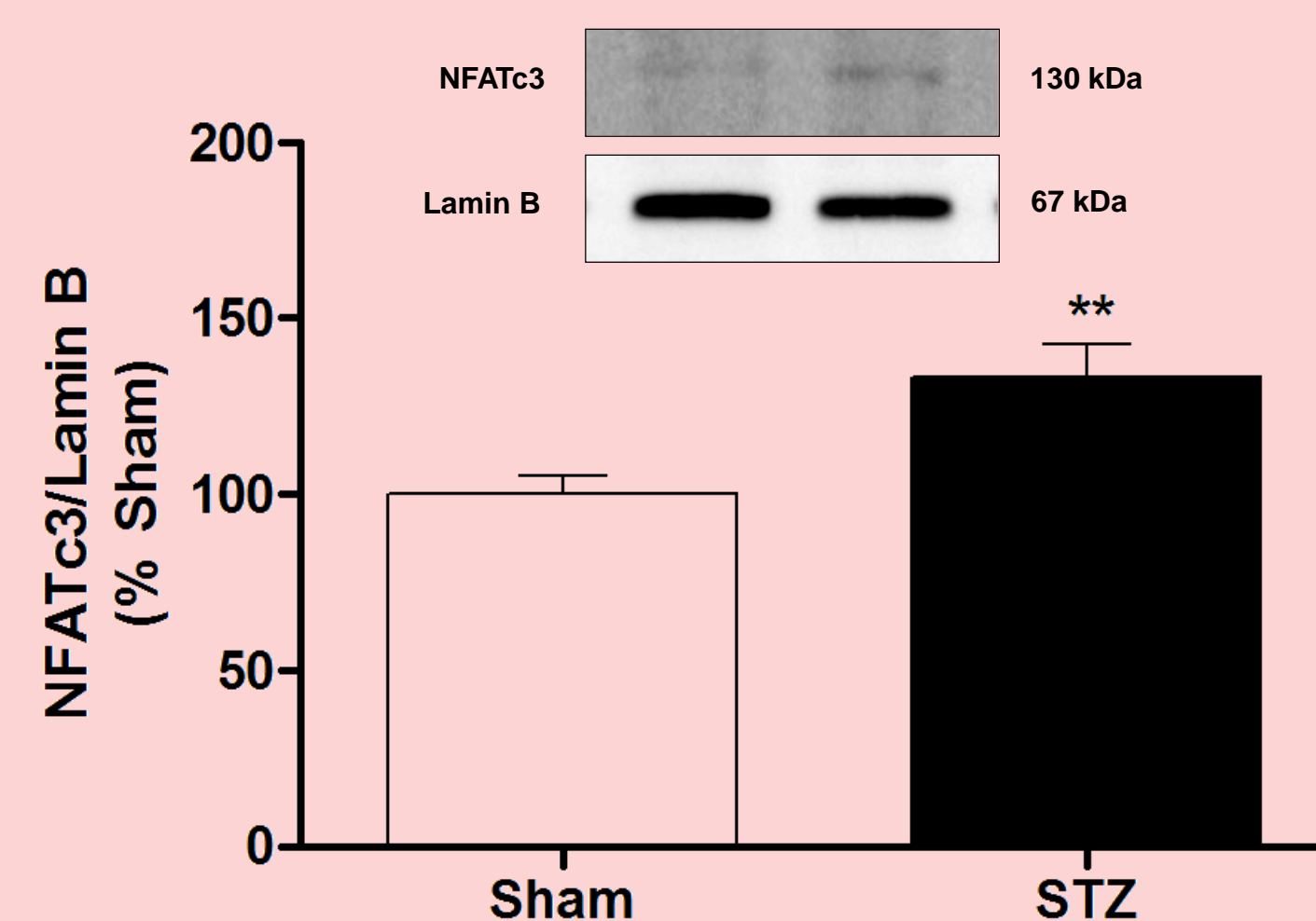


Figura 3 - Translocação para o núcleo do fator NFATc3, isoforma predominante em astrócitos. Observou-se um aumento, no tempo de 4 semanas, na translocação do fator no grupo STZ (133,3 ± 9,317, $p < 0,0081$) em relação ao SHAM (100,0 ± 5,31).

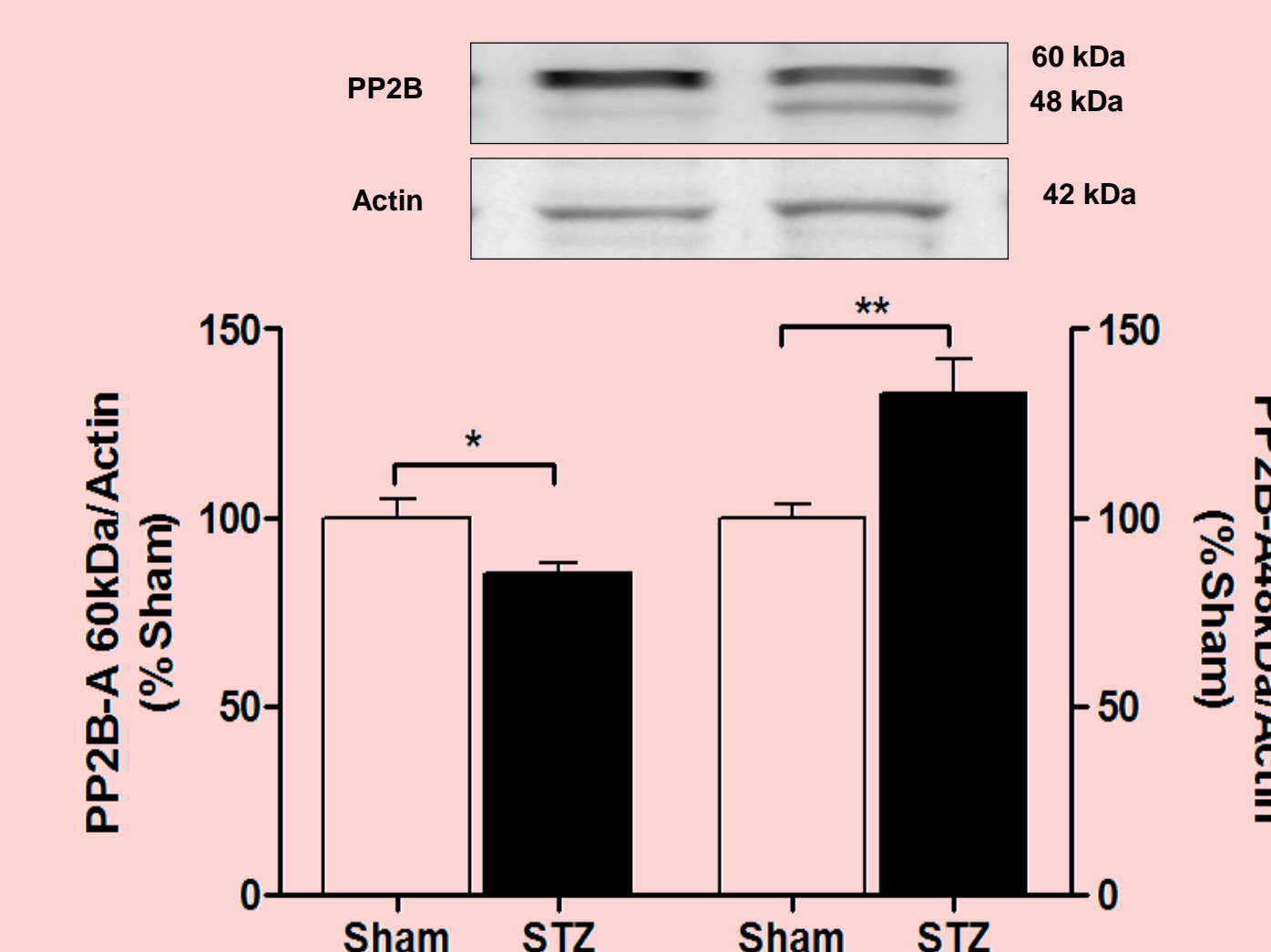


Figura 2 - Conteúdo de CaN A (60kDa) e da forma clivada CaN A (48 kDa) submetidos à injeção icv de STZ. A expressão da proteína CaN A (60kDa) no tempo de 4 semanas mostrou-se reduzida no grupo STZ (85,30 ± 2,69), $p < 0,0163$, e a forma clivada da CaN A (48kDa) aumentou no grupo STZ (132,7 ± 9,27), $p < 0,0119$.

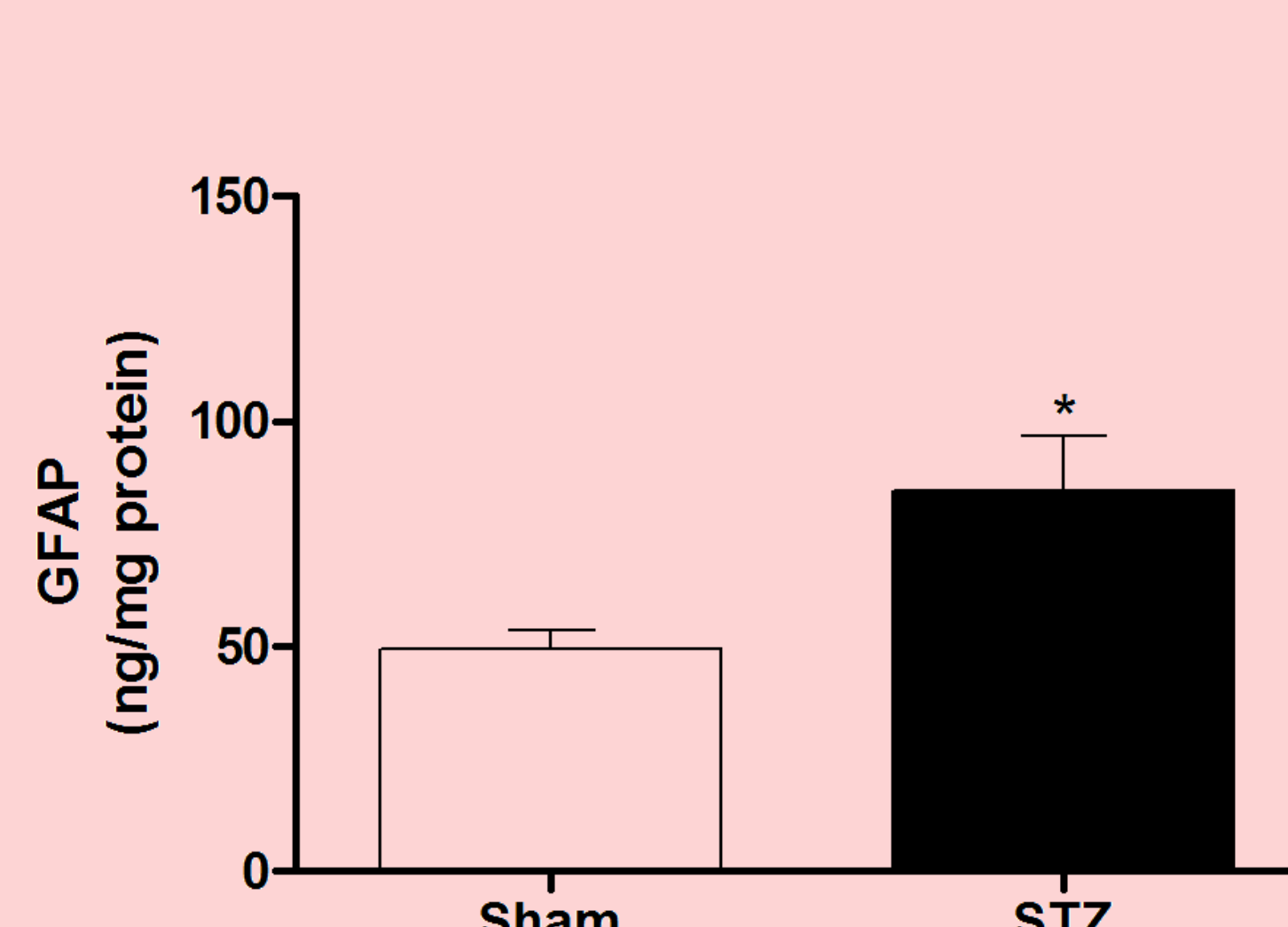


Figura 4 - Conteúdo de GFAP presente no hipocampo de ratos submetidos à infusão icv de STZ. Foi detectado um aumento no conteúdo da proteína GFAP (ng/mg proteína) no grupo STZ (84,42 ± 12,27, $p < 0,0153$) em relação ao grupo SHAM (49,22 ± 4,19).

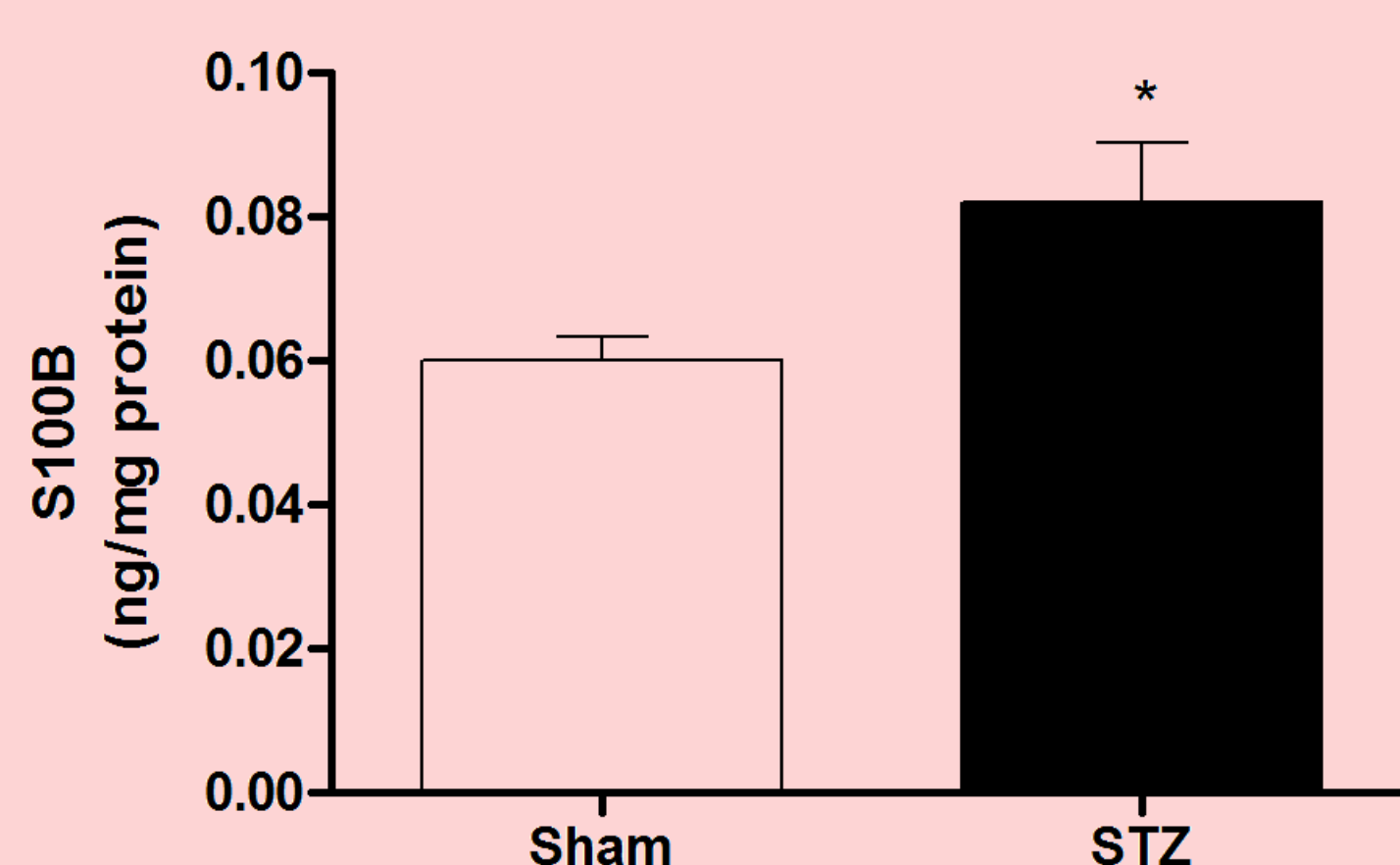


Figura 5 - Conteúdo de S100B presente no hipocampo de ratos submetidos à infusão icv de STZ. Também foi detectado um aumento no conteúdo de S100B (ng/mg proteína) no grupo STZ (0,0820 ± 0,0084, $p < 0,0322$) em relação ao grupo SHAM (0,0600 ± 0,0033).

CONCLUSÃO

Este trabalho confirma o comprometimento cognitivo do modelo e indica que a progressão da astrocitose hipocámpal leva ao aumento e clivagem da proteína CaN, resultando na translocação do NFATc3 para o núcleo e favorecendo as disfunções observadas no modelo de doença de Alzheimer esporádica.