

AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE COLESTEROL TOTAL EM HIPOCAMPO E CÓRTEX CEREBRAL DE RATOS SUBMETIDOS AO MODELO DE ALZHEIMER POR INDUÇÃO COM ESTREPTOZOTOCINA E TRATADOS COM SINVASTATINA E PRAVASTATINA

Bruna Estefanelo da Rosa, Fernando Kreutz, Fernanda dos Santos Petry, Sabrina Beal Pizzato, Krista Minéia Wartchow, Ana Carolina Tramontina, Carlos Alberto Saraiva Gonçalves, Vera Maria Treis Trindade.

(Dep. Bioquímica - ICBS - UFRGS)

bruna_estefanelo@ufrgs.br

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa que leva a uma perda progressiva e irreversível da memória e das demais funções cognitivas. Embora sua patogênese não esteja totalmente elucidada, atribui-se ao peptídeo beta-amilóide (A β) um importante papel no desenvolvimento do quadro neurodegenerativo [1].

O peptídeo beta-amilóide é formado através do processamento amiloidogênico da Proteína Precursora Amilóide (APP) por β - e γ -secretases [1,2]. Esse processo parece ser dependente de uma co-localização da APP e da β -secretase nos *rafts* lipídicos (microdomínios de membrana enriquecidos em colesterol e esfingolípídios)[2]. O A β formado é então submetido a um processo de polimerização, levando a formação de oligômeros e fibrilas com propriedades neurotóxicas. O processo de fibrilogênese também parece ser dependente da estrutura dos microdomínios de membrana, visto que a interação do peptídeo com regiões da membrana enriquecidas em gangliosídios e colesterol aceleraria a formação das fibrilas [3] (Figura 1).

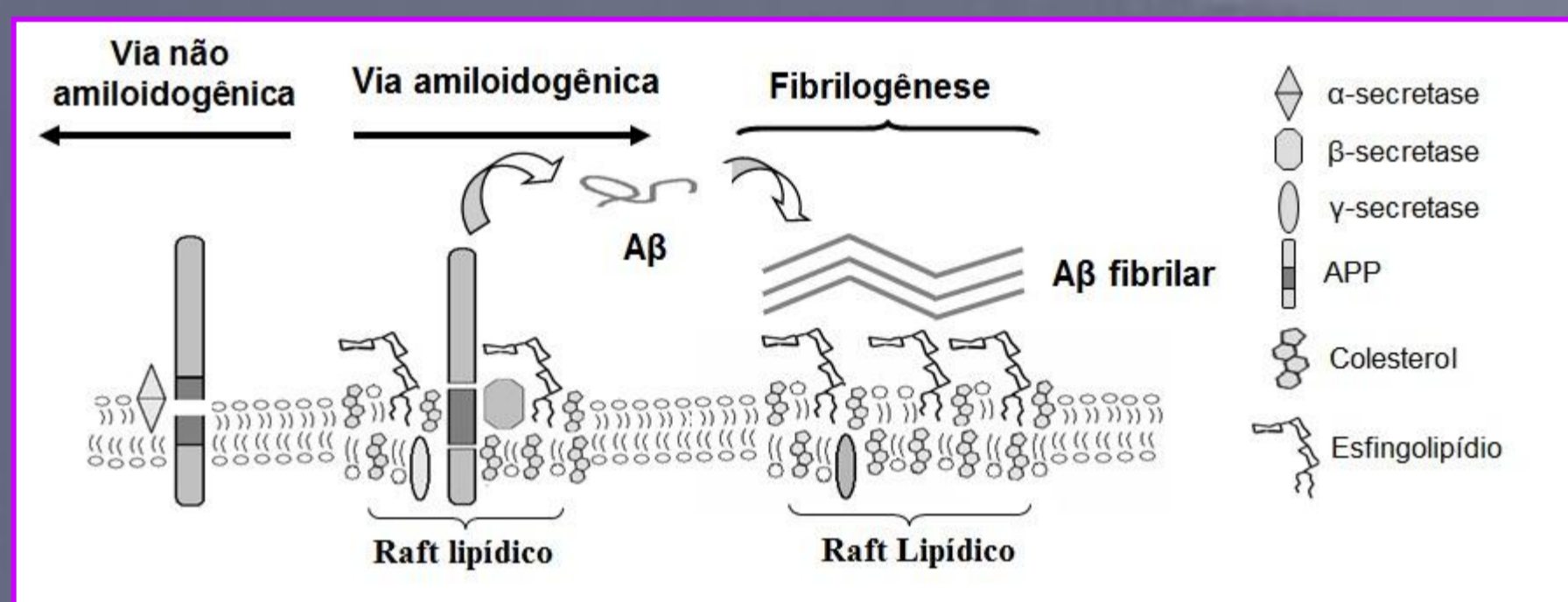


Figura 1: Compartimentalização da cascata amiloidogênica e do processo de fibrilogênese nos microdomínios de membrana enriquecidos em colesterol e esfingolípídios.

Considerando ser o colesterol responsável pela estruturação e estabilização dos *rafts*, um aumento no conteúdo deste lipídio ou alteração em sua distribuição nas membranas neurais poderia afetar a cascata amilóide e desta forma favorecer o desenvolvimento da DA [2,4,5,6]. Corroborando esta hipótese, diversos estudos tem relacionado hipercolesterolemia com um maior risco no desenvolvimento de DA [4], e tem proposto uma atividade neuroprotetora às estatinas, fármacos que atuam inibindo a síntese de colesterol [7].

Dentre os modelos experimentais para estudo da DA, a administração icv de estreptozotocina (STZ) em ratos é capaz de desencadear déficit cognitivo e aumentar a produção endógena de A β , embora os mecanismos envolvidos neste processo não estejam totalmente elucidados [8].

Utilizando-se deste modelo, trabalho anterior do grupo demonstrou atividade neuroprotetora das estatinas pravastatina e sinvastatina. Não se sabe, no entanto, se a indução do quadro de déficit cognitivo por STZ bem como a neuroproteção das estatinas estariam ou não relacionadas a uma possível alteração no conteúdo de colesterol das membranas neurais [9].

OBJETIVOS

Considerando todos os fatores analisados os objetivos do trabalho foram:

1. Avaliar se o modelo de indução demencial por administração de STZ seria capaz de alterar o conteúdo total de colesterol em córtex e hipocampo de ratos adultos machos;
2. Avaliar se a neuroproteção observada com a administração V.O. de sinvastatina (SV) ou pravastatina (PV) seria acompanhada de alteração no conteúdo total de colesterol em córtex e hipocampo, ou se sua ação neuroprotetora seria independente de seu efeito sobre o metabolismo deste lipídio.

METODOLOGIA

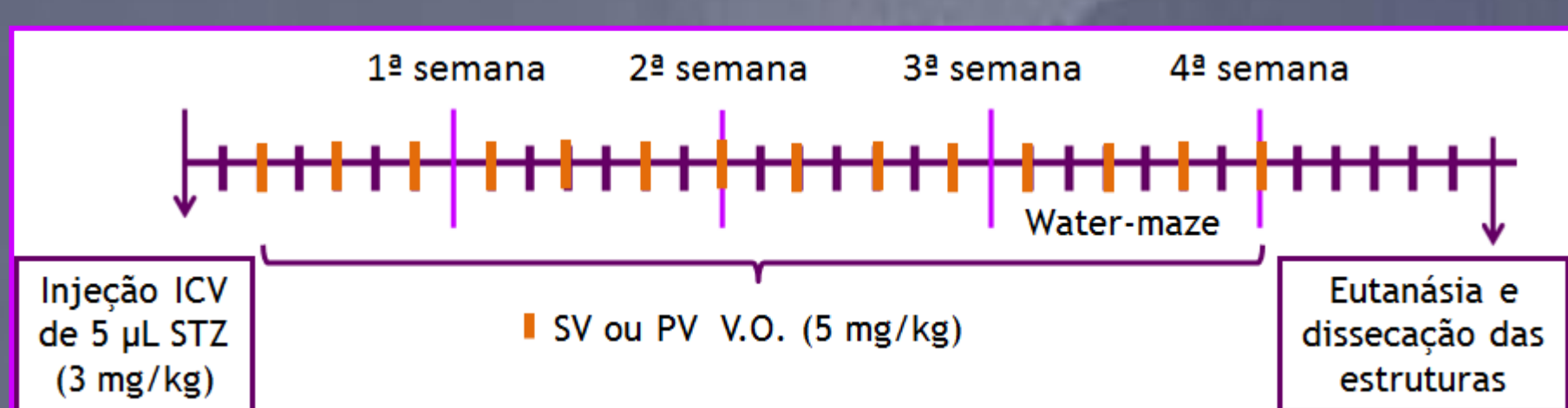
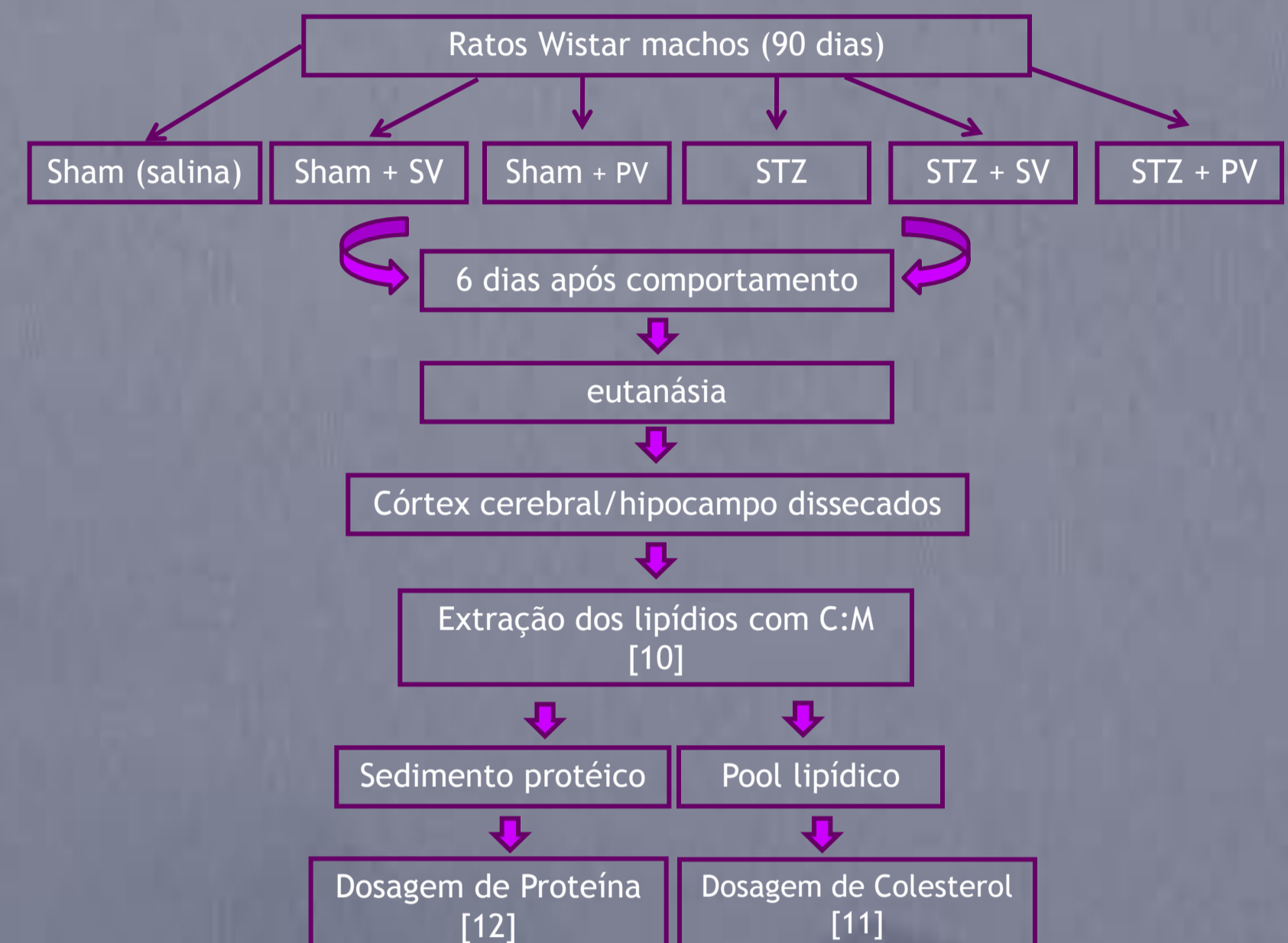


Figura 2: Delineamento experimental. Ratos machos de 90 dias foram submetidos a cirurgia estereotáxica com injeção icv de STZ (3mg/Kg). Dois dias após a cirurgia a sinvastatina (SV) ou a pravastatina (PV) foram administradas por via oral (5mg/Kg) a cada dois dias por quatro semanas. A avaliação cognitiva foi feita por Water- Maze. No 6º dia após o comportamento realizou-se eutanásia e coleta das amostras.



ANÁLISE ESTATÍSTICA

Análise de variância de duas vias, seguido por teste de Tukey ($p < 0,05$)

RESULTADOS

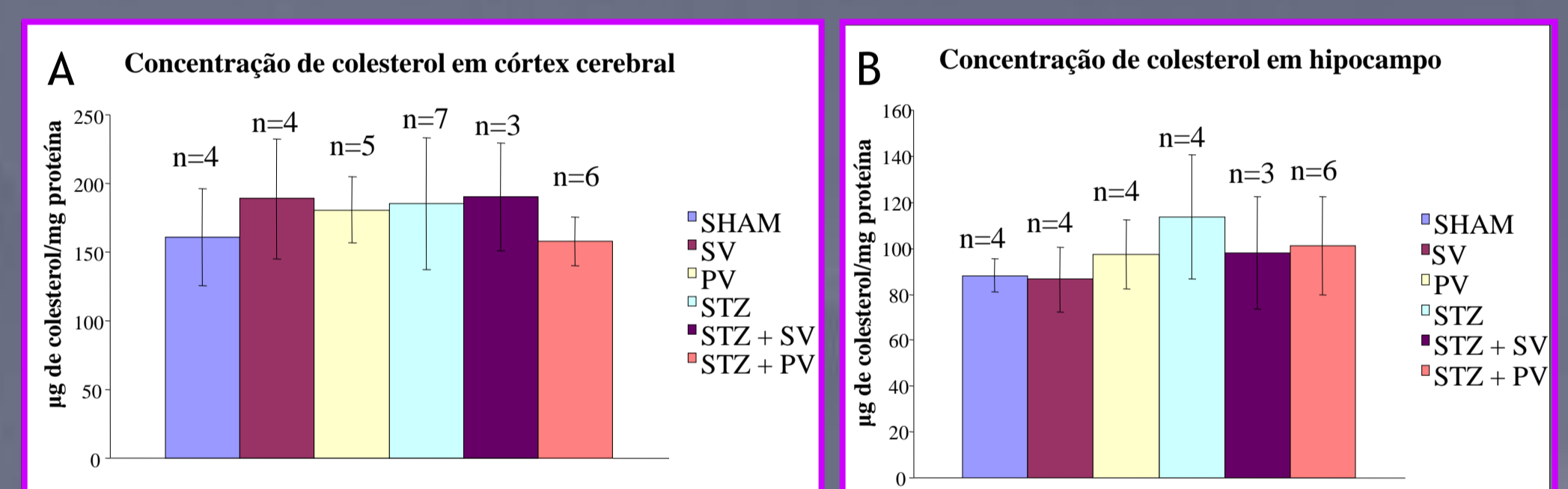


Figura 2: Avaliação da concentração total de colesterol em córtex cerebral (A) e em hipocampo (B) de ratos submetidos ao modelo de DA por STZ e/ou tratados com sinvastatina (SV) ou pravastatina (PV). O número amostral está indicado nas figuras.

CONCLUSÕES

- ❖ A administração de STZ não alterou a concentração de colesterol total, tanto no córtex quanto no hipocampo, indicando que o mecanismo pelo qual esta droga induziria o modelo de Alzheimer não envolve alteração nos níveis de colesterol das membranas neurais.
- ❖ A administração oral das estatinas não foi capaz de afetar este parâmetro em ambas as estruturas cerebrais analisadas, apontando que o efeito neuroprotetor da sinvastatina e da pravastatina não estaria envolvido com uma modificação da concentração de colesterol total nas membranas neurais.
- ❖ Embora os níveis de colesterol não tenham sido afetados, não podemos descartar a possibilidade de que a indução do modelo com STZ, bem como o tratamento com estatinas, venha a afetar a distribuição deste lipídio nas membranas neurais e assim a estruturação e a composição lipídica/protéica dos microdomínios de membrana (*rafts*).

PERSPECTIVAS

- ❖ Avaliar o efeito da STZ e das estatinas sobre a distribuição de colesterol e das proteínas chaves da cascata amilóide (APP e BACE1) nos *rafts* lipídicos, no intuito de investigar se a indução do modelo demencial, bem como a neuroproteção das estatinas, envolveriam alterações na estruturação, composição e dinâmica dos microdomínios lipídicos de membrana.

REFERÊNCIAS

1. Suh and Checler. Pharmacological Review. 54:469-525,2002.
2. Zinser et al. Biochimica et Biophysica Acta. 2007.
3. Matsuzaki, K. Biochimica et Biophysica Acta 2007.
4. Vance et al. Seminars in Cell & Developmental Biology. 16:193-212. 2005.
5. Chauhan. Journal of Lipid Research. 44: 2019-2029, 2003.
6. Cheng et al. Nature Clinical Practice Neurology. 3 (7): 374-382. 2007.
7. Etrminan et al. Pharmacotherapy. 23:726-730. 2003
8. Santos et al. Physiology & Behavior 2012
9. Tramontina et al., J. Neural Transm. 118:1641-1649,2011.
10. Folch et al.. J. Biol. Chem. 226: 467-509, 1957
11. Bergmeyer. In Methods of Enzymatic Analysis, vol. 4, second ed. Verlag Chemie, 1890 - 1893, 1974.
12. Lowry et al. J. Biol. Chem., v. 193 p. 265-275, 1951.

AGRADECIMENTOS

Pibiq/PROPESQ-UFRGS, CNPQ, FAPERGS