

INTRODUÇÃO

A Doença de Huntington (DH) é uma desordem neurodegenerativa que caracteriza-se clinicamente por disfunções motoras e cognitivas com início geralmente na meia idade. No entanto, cerca de 10% dos indivíduos com a doença apresentam os sintomas antes de 21 anos de idade, caracterizando a forma juvenil da doença. Estes pacientes apresentam rápida deterioração cognitiva, que antecede os sintomas motores.

Uma questão importante para a compreensão da patogenia da DH é determinar o início das alterações celulares que fundamentam as alterações comportamentais e neuropatológicas vistas na doença. Além disso, as características da DH juvenil diferem da forma adulta, e levando-se em conta que até agora não há uma terapia efetiva contra esta desordem, a utilização de modelos animais para o estudo da doença e desenvolvimento de terapias se mostra necessário.

O ácido quinolínico (QUIN) induz alterações bioquímicas e comportamentais que mimetizam vários aspectos da DH em adultos, no entanto, não existem modelos animais para o DHJ. Por isso estamos propondo um modelo de DHJ, no qual ratos adolescentes são injetados com QUIN e aspectos comportamentais e bioquímicos são analisados nas três primeiras semanas após a injeção

MATERIAIS E MÉTODOS



Ratos Wistar - 30 dias de idade

QUIN 150 nmol/0,5µL intrastriatal

1, 7, 14 e 21 dias

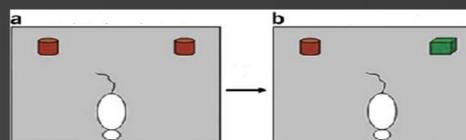
30 minutos, 1, 7, 14 e 21 dias

1. Testes comportamentais



Campo aberto

Labirinto em Y



Reconhecimento de objeto

2. Alterações bioquímicas e morfológicas

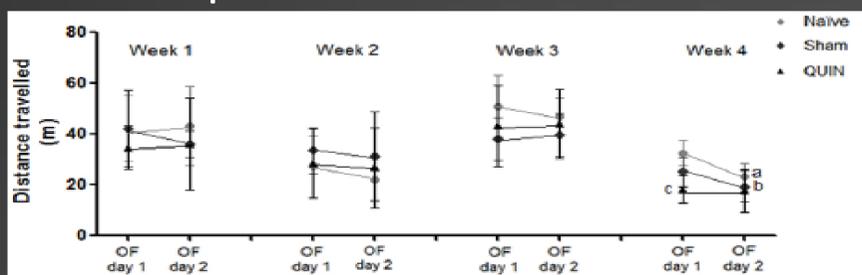
Captação de $[^3\text{H}]$ glutamato

Captação de $[^{45}\text{Ca}^{2+}]$

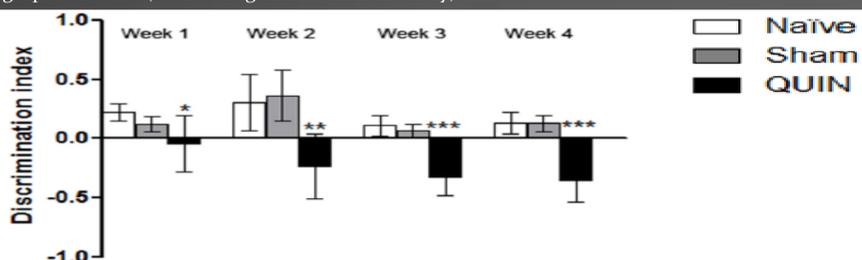
Imunofluorescência e coloração com Fluoro-Jade C

RESULTADOS

1. Testes comportamentais

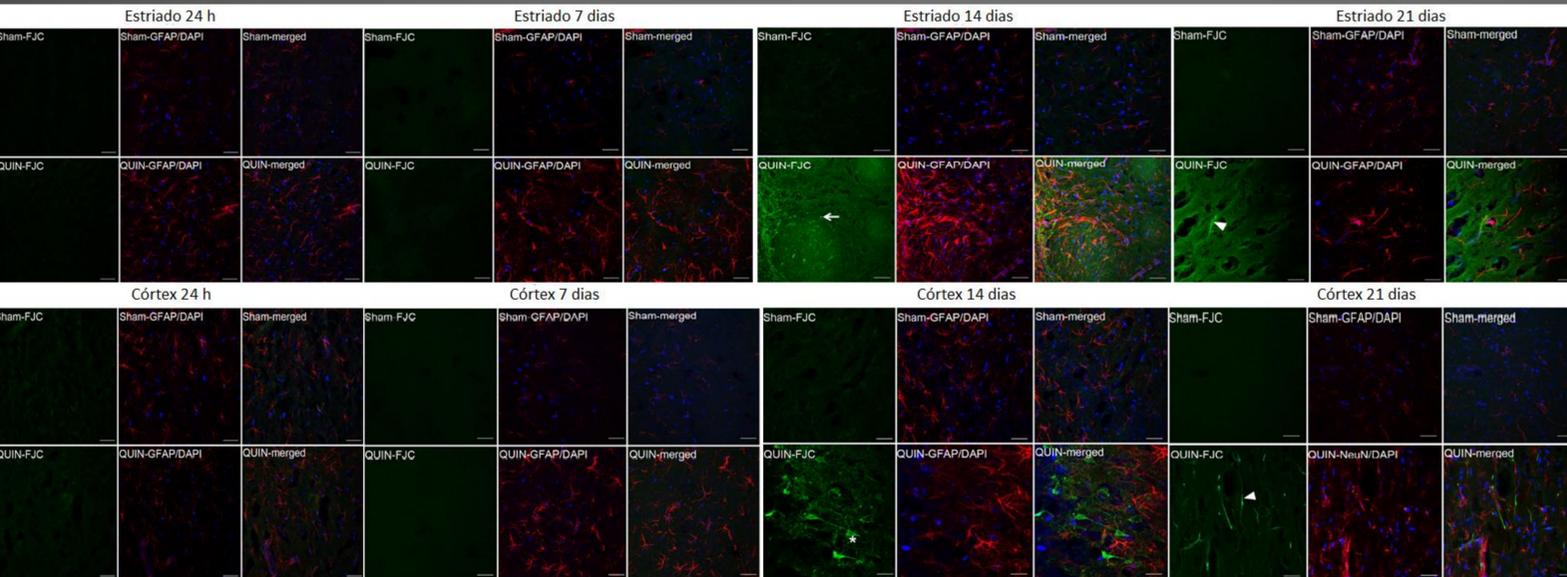


Efeito do QUIN sobre a atividade locomotora e memória espacial em campo aberto (OF) 1, 2, 3 e 4 semanas após a injeção. Não foram observadas alterações significantes na distância percorrida entre os grupos até a semana 3. Na semana 4 o grupo QUIN andou menos que os grupos Sham e Controle (controle: $m=32.4$; $dp=4.97$; sham: $m=25$; $dp=5.78$; QUIN: $m=18$; $dp=5.3$). Os resultados sugerem que na semana 4 houve déficit locomotor ou ausência de habituação (controle: 23 ; $dp=5.46$; sham: $m=19$; $dp=6.15$; QUIN: $m=17$; $dp=8.4$). O valores são expressos como média \pm DP. $P < 0,05$ comparado com grupo controle entre dia 1 e dia 2. $P < 0,05$ comparado com grupo SHAM entre dia 1 e dia 2. $p < 0,05$ com diferenças estatisticamente significativas para grupo tratado e grupos controle (ANOVA seguido de teste de Tukey)



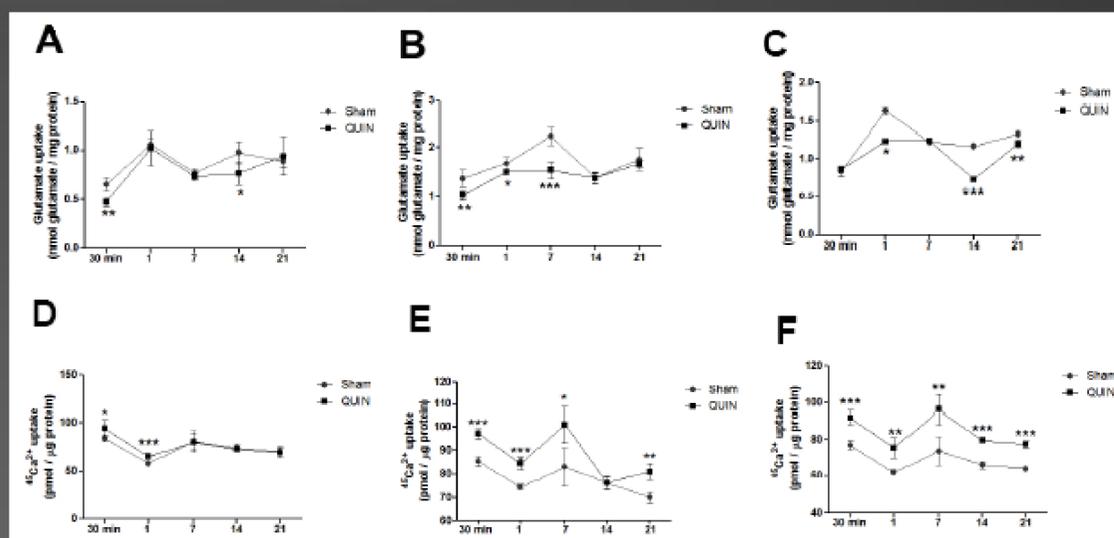
Efeitos da administração intraestriatal de QUIN sobre o desempenho na tarefa de reconhecimento de objetos. O índice foi calculado pela discriminação do tempo que os animais passaram investigando os objetos $(T - C_3) / (T + C_3)$. Os dados são apresentados como a média \pm DP. Diferenças estatisticamente significativas, conforme determinado pelo ANOVA seguido pelo teste de Tukey-Kramer de comparação múltipla. * $P \leq 0,05$; ** $P \leq 0,01$ e *** $P \leq 0,001$ comparado com o grupo controle.

3. Imunofluorescência



Lesões induzidas pelo QUIN avaliadas com coloração Fluoro-Jade C, NeuN e GFAP. Avaliação realizada 1, 7, 14 e 21 dias após a administração intraestriatal de QUIN. Imagens representativas que mostram os resultados encontrados em estriado e córtex. Escala = 30 µm (aumento de 40 x).

2. Captação de $[^3\text{H}]$ glutamato e $[^{45}\text{Ca}^{2+}]$



Efeito de QUIN na captação de $[^3\text{H}]$ glutamato e $[^{45}\text{Ca}^{2+}]$ nas três estruturas cerebrais estudadas. A, B e C correspondem a captação de $[^3\text{H}]$ glutamato no estriado, córtex cerebral e hipocampo, respectivamente. A captação de $[^{45}\text{Ca}^{2+}]$ é apresentada no estriado (D), córtex cerebral (E) e hipocampo (F). As medições foram realizadas em 30 min, 1, 7, 14 e 21 dias após a injeção. Os dados são apresentados como média \pm DP de 8 animais e expressos como porcentagem do controle. Diferenças estatisticamente significativas determinadas por ANOVA seguido pelo teste de Tukey-Kramer são indicadas: * $P \leq 0,05$; ** $P \leq 0,01$; *** $P \leq 0,001$.

CONCLUSÃO

Considerando que se sabe muito pouco sobre as diferenças moleculares entre a DH adulta e sua forma juvenil, o desenvolvimento de um modelo que permita uma maior investigação dos aspectos comportamentais e mecanismos envolvidos no dano cerebral é muito importante. Este trabalho propõe um modelo animal excitotóxico para a compreensão de aspectos moleculares e comportamentais do DH juvenil. Ratos adolescentes injetados intraestriatalmente com QUIN apresentaram déficits cognitivos iniciais, seguidos de déficits locomotores tardios. Astrogliose seletiva e progressiva e perda neuronal ocorreram no estriado e no córtex cerebral sem atingir o hipocampo, apesar do aumento no influxo de cálcio nas três regiões cerebrais. Estes resultados são compatíveis com os danos cerebrais observados em pacientes com DH juvenil.