



Autora: Paula de Aguiar Barcellos  
Orientador: Luis Valmor Cruz Portela

## INTRODUÇÃO

As taupatias, como a doença de Alzheimer, são doenças neurodegenerativas relacionadas à agregação patológica da proteína Tau, a qual está fisiologicamente ligada aos microtúbulos axonais. Os estados fosforilado e desfosforilado da Tau determinam a ligação ou a separação dessa proteína com os microtúbulos, coordenando sua formação e estabilização. A homeostase da fosforilação da proteína Tau ocorre graças a um equilíbrio entre as atividades de cinases e fosfatases, sendo a proteína fosfatase 2A (PP2A) a maior responsável pela sua desfosforilação. Em um estado patológico de hiperfosforilação, no qual a atividade da PP2A está drasticamente reduzida, a proteína Tau forma emaranhados neurofibrilares, agregados insolúveis dessa proteína que são atualmente os principais marcadores das taupatias. Nesse estudo, a fim de reproduzir essas alterações neuroquímicas em um modelo animal, administrou-se em camundongos injeções intracerebroventriculares de ácido ocadaico (AO), um inibidor seletivo da PP2A.

## OBJETIVOS

Neste estudo, investigamos a progressão dos achados patofisiológicos das taupatias em camundongos que haviam recebido diferentes doses de ácido ocadaico (25, 50, 100 e 200 ng) analisando memória espacial, estresse oxidativo e fosforilação da Tau.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Camundongos CF1 de dois meses foram divididos em 5 grupos: controle (CO), ácido ocadaico 25ng (AO25), ácido ocadaico 50 ng (AO50), ácido ocadaico 100ng (AO100) e ácido ocadaico 200ng (AO200). Os animais receberam uma infusão intraventricular no hemisfério direito de AO 2uL ou de salina (NaCl 0,9%). Para avaliar alterações comportamentais, utilizamos o teste do campo aberto (locomção espontânea e atividade exploratória) e o labirinto aquático de Morris (memória espacial). Para a análise do dano oxidativo, medimos o conteúdo de proteína carbonil, espécies reativas de ácido tiobarbitúrico, grupo sulfidril não-proteico, atividade da catalase, da superóxido dismutase e da glutathiona peroxidase. Foi feito western blot da proteína Tau fosforilada em homogenato de hipocampo.

## RESULTADOS

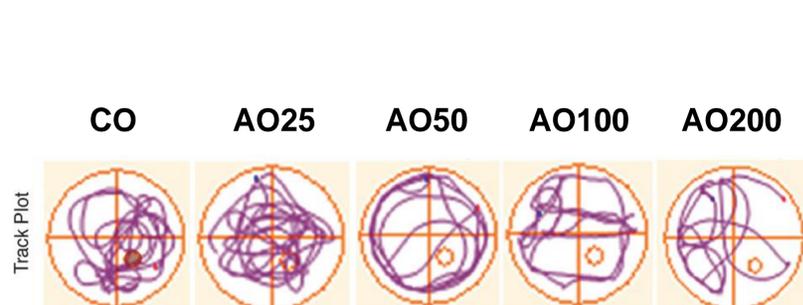


Fig. 1. No labirinto aquático de Morris, foi possível observar danos na memória espacial dos grupos AO50, AO 100 e AO200, pois passaram menos tempo no quadrante alvo.

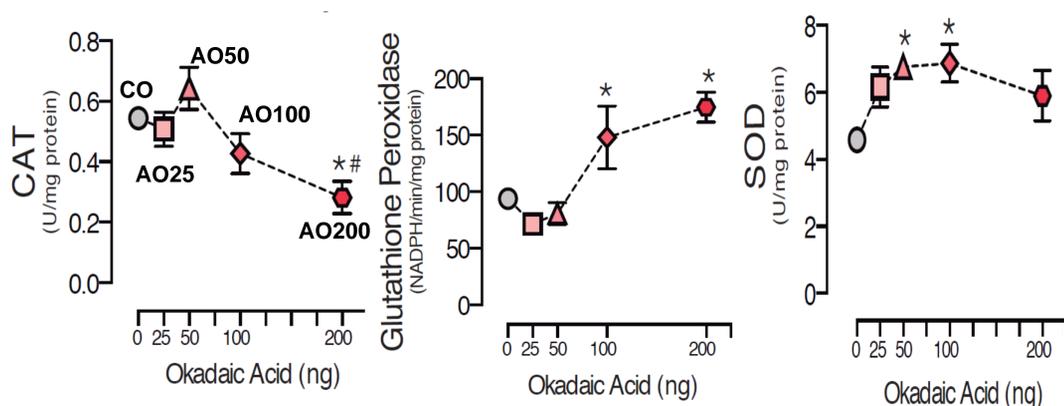


Fig. 2. Constatamos, nos grupo AO 100 e AO200, diminuição da atividade da enzima Catalase, e aumento da atividade da Glutathiona Peroxidase e Superóxido Dismutase. (\* $p < 0.05$  comparada ao grupo CO. # $p < 0.01$  comparado ao grupo AO100)

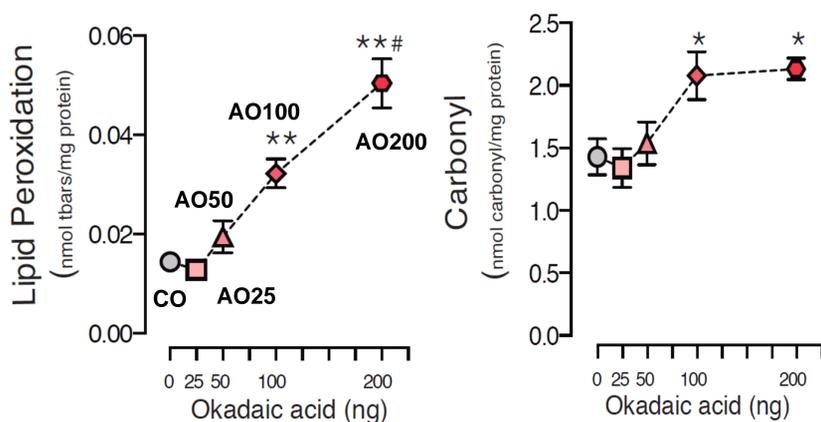


Fig. 3. Na análise do dano oxidativo, constatamos aumento na peroxidação lipídica e no conteúdo de proteína carbonil nos grupos AO 100 e AO200. (\* $p < 0.05$  comparado ao grupo CO. \*\* $p < 0.01$  comparado ao grupo CO. # $p < 0.01$  comparado ao grupo AO50.)

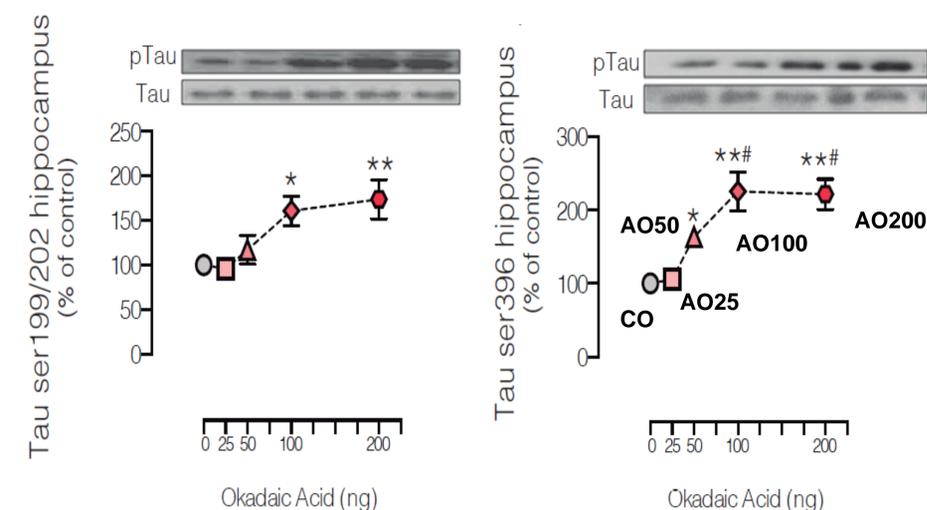


Fig. 4. O conteúdo hipocampal de pTau ser 199/202 e pTau 396 estava aumentado nos grupos AO100 e AO 200. o grupo AO50 apresentou somente o conteúdo de pTau ser396 aumentado. (\* $p < 0.05$  comparado ao grupo CO. \*\* $p < 0.01$  comparado ao grupo CO. # $p < 0.01$  comparado ao grupo AO50.)

## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Nosso estudo mostrou que o nível de inibição da PP2A, controlado pelas doses de AO, está associado com alterações neuropatológicas progressivas. Através do teste do labirinto aquático de Morris, observamos deficiências na memória espacial dos animais dos grupos AO50, 100 e 200, os quais viriam a apresentar elevado conteúdo hipocampal de Tau fosforilada, atualmente um dos principais biomarcadores de neurodegeneração. A análise do dano oxidativo demonstrou que os animais que receberam as mais altas doses de AO (grupos AO100 e 200) apresentaram elevado conteúdo de proteína carbonil e peroxidação lipídica aumentada, sendo ambos achados frequentes em pacientes com taupatias. De fato, identificamos um remodelamento na atividade enzimática oxidante, o que parece ser uma tentativa de recuperar a homeostase do estado redox. Com esses conhecimentos, desenvolvemos uma rede de eventos neuroquímicos que colocam pTau ser199, glutathiona peroxidase e conteúdo de proteína carbonil como os principais fatores coordenando as anormalidades neuroquímicas induzidas pelo AO, nos levando a propor que essas associações se estabelecem a fim de recuperar a homeostase da Tau e proteger as proteínas contra danos através da ação da glutathiona peroxidase. Portanto, nossos dados fornecem novas pistas a respeito da progressão da disfunção da PP2A em taupatias.