

Efeito da ovariectomia e da vitamina D sobre a memória e o status de fosforilação de proteínas do citoesqueleto em hipocampo de ratas Wistar adultas

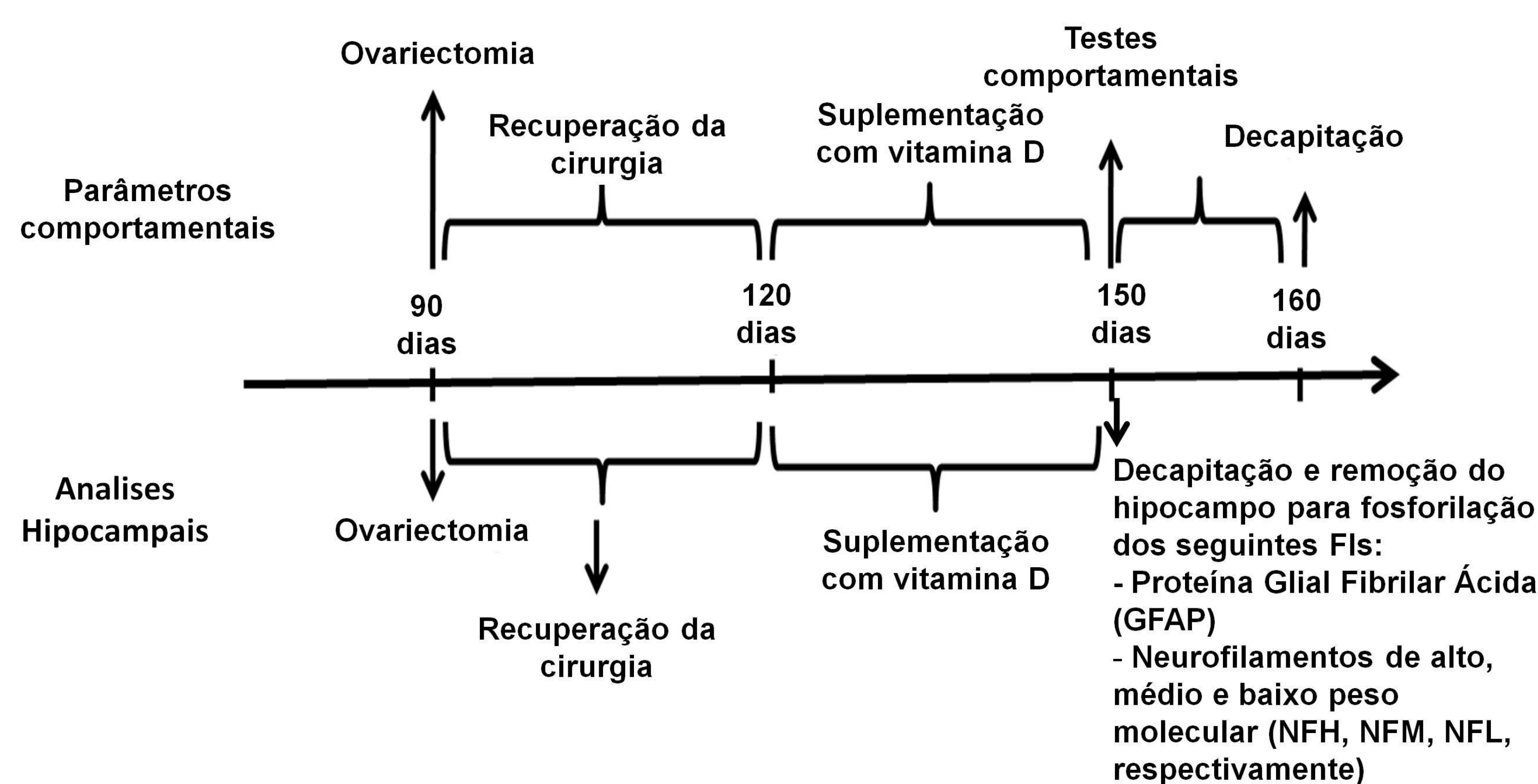
Matheus Coimbra Sebotaio e Angela T.S. Wyse

Laboratório de Neuroproteção e Doenças Neurometabólicas, Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

INTRODUÇÃO

A menopausa, caracterizada pela diminuição de hormônios, incluindo os estrógenos na circulação parece alterar funções cognitivas e predispor as mulheres ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. O citoesqueleto, formado basicamente pelos microfilamentos (MFs), filamentos intermediários (FIs) e microtúbulos (MTs), é uma complexa rede de proteínas que determina a estrutura celular, sendo fundamental para o funcionamento do sistema nervoso central (SNC). A fosforilação dos FIs regula sua função e organização, e alterações na sua dinâmica fosforilante parecem estar relacionadas com o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. O principal tratamento utilizado para minimizar os sinais e sintomas da menopausa é a terapia de reposição hormonal, porém, efeitos adversos desta terapia vêm sendo relatados. Neste sentido, o uso da vitamina D, considerado um hormônio esteroide importante no metabolismo do cálcio e com ações em diversos sistemas e órgãos, incluindo o cérebro vem sendo proposto. O objetivo do presente estudo foi investigar alterações causadas pela ovariectomia (OVX), um modelo animal amplamente utilizados para mimetizar as alterações pós-menopausa e o papel protetor da suplementação com vitamina D sobre a memória e o status de fosforilação de FIs de astrócitos e neurônios em hipocampo.

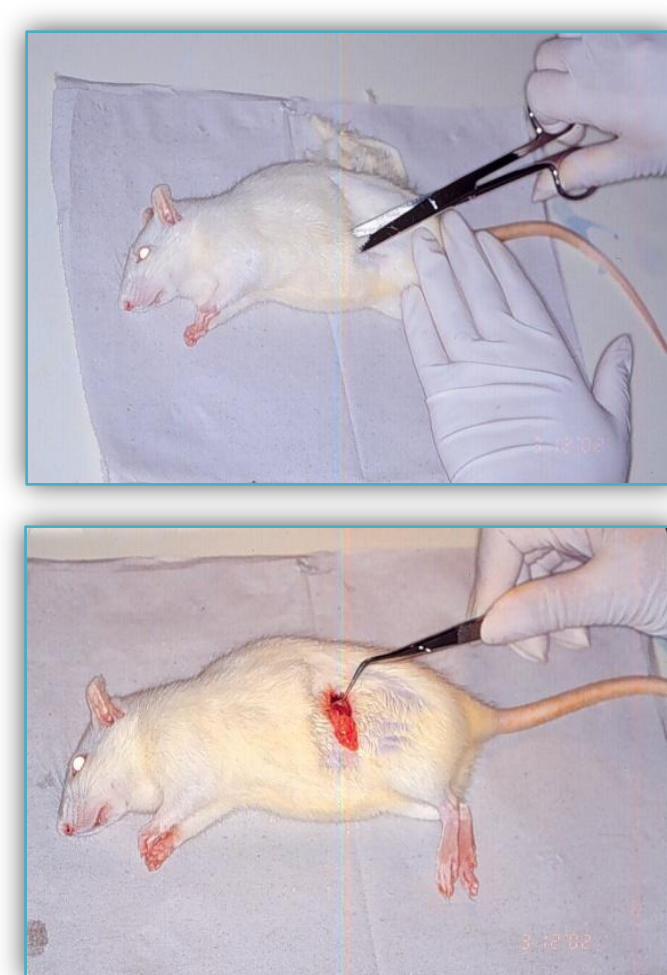
MATERIAIS E MÉTODOS



Ovariectomia (OVX)

Ratas Wistar fêmeas adultas foram divididas em quatro grupos:

GRUPOS	DOSE (Administrada por gavagem durante 30 dias)
Sham + Veículo	200 µL de propileno glicol (veículo)
OVX + Veículo	
Sham + Vit D	500 IU/Kg de colecalciferol em um volume final de 200 µL de veículo
OVX + Vit D	



- Animais dos grupos OVX tiveram ambos os ovários removidos (cirurgicamente).
- Animais dos grupos Sham passaram pela cirurgia sem a remoção dos ovários.

RESULTADOS

Tabela 1. Efeito da OvX e da suplementação com vitamina D sobre a performance na tarefa de campo-aberto. Dados foram expressos como \pm EP (n=12-13 animais por grupo - análise por ANOVA, considerado significativo valor de $p < 0.05$).

	Sham	Ovx	Vitamin D	Ovx+Vitamin D
Tempo imóvel	86.01 \pm 8.05	58.89 \pm 8.07	77.5 \pm 13.23	68.38 \pm 7.05
Número de cruzamentos	147.6 \pm 10.67	177.38 \pm 7.98	157.07 \pm 11.07	170.16 \pm 7.89
Distancia percorrida	13.78 \pm 1.047	16.14 \pm 0.88	13.74 \pm 1.20	16.06 \pm 0.96

Ovx - ovariectomia; EP - Erro Padrão; ANOVA - Análise de Variância

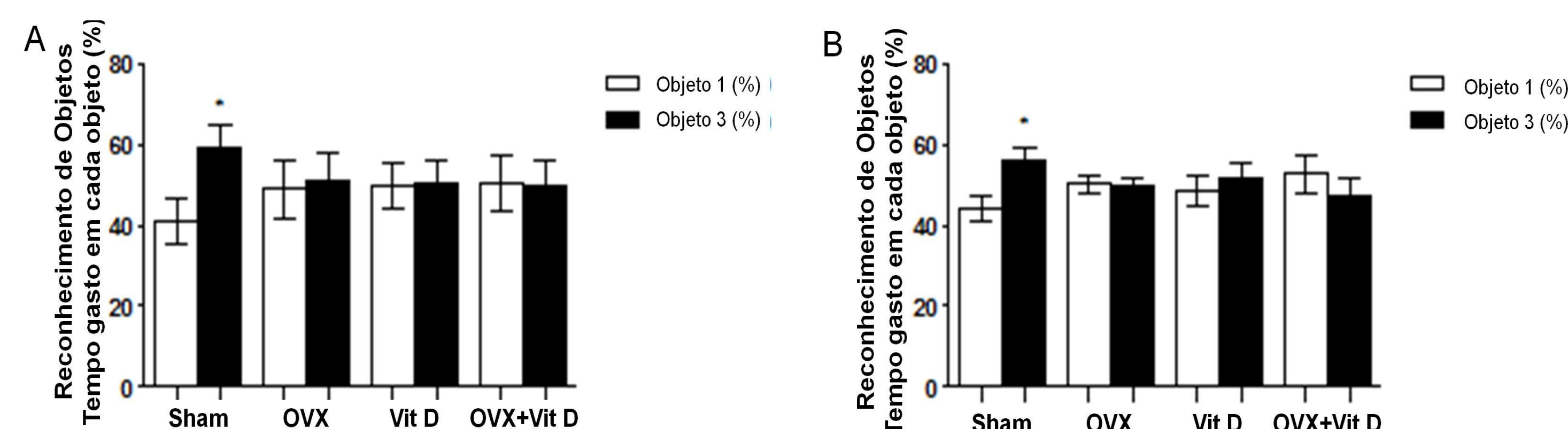


Figura 1. Efeito da OVX e da suplementação com vitamina D sobre o reconhecimento de objetos. As barras representam a porcentagem de exploração de cada objeto. Em (A) observa-se a exploração no teste de curta duração, teste 1 hora após o treino e em (B) o teste de longa duração, teste 7 dias após o treino. Objeto 1 – familiar, Objeto 3: novidade. Resultados analisados por teste T student e ANOVA (n = 12-13 animais por grupo). Foi considerado significativo $p < 0.05$. * $p < 0.05$

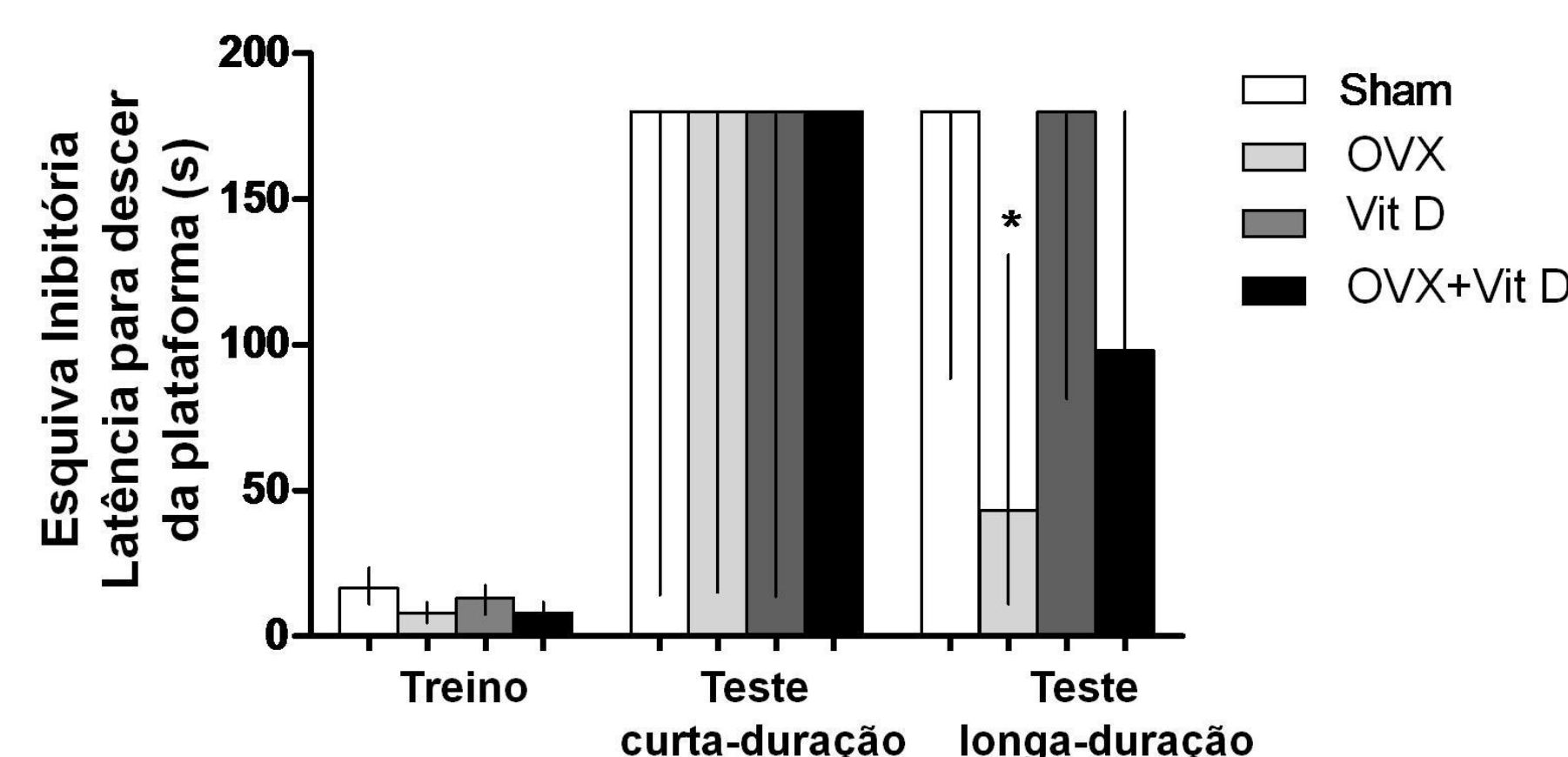


Figura 2. Efeito da OVX e da suplementação com vitamina D sobre o desempenho na tarefa de esquiwa inibitória. As barras representam o tempo de latência para descer da plataforma. Teste de curta-duração realizado 1 h após a sessão de treino e teste de longa duração realizado 7 dias após o treino. Os dados foram analisados por Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunn (n = 12-13 animais por grupo). Foi considerado significativo $p < 0.05$. * $p < 0.05$

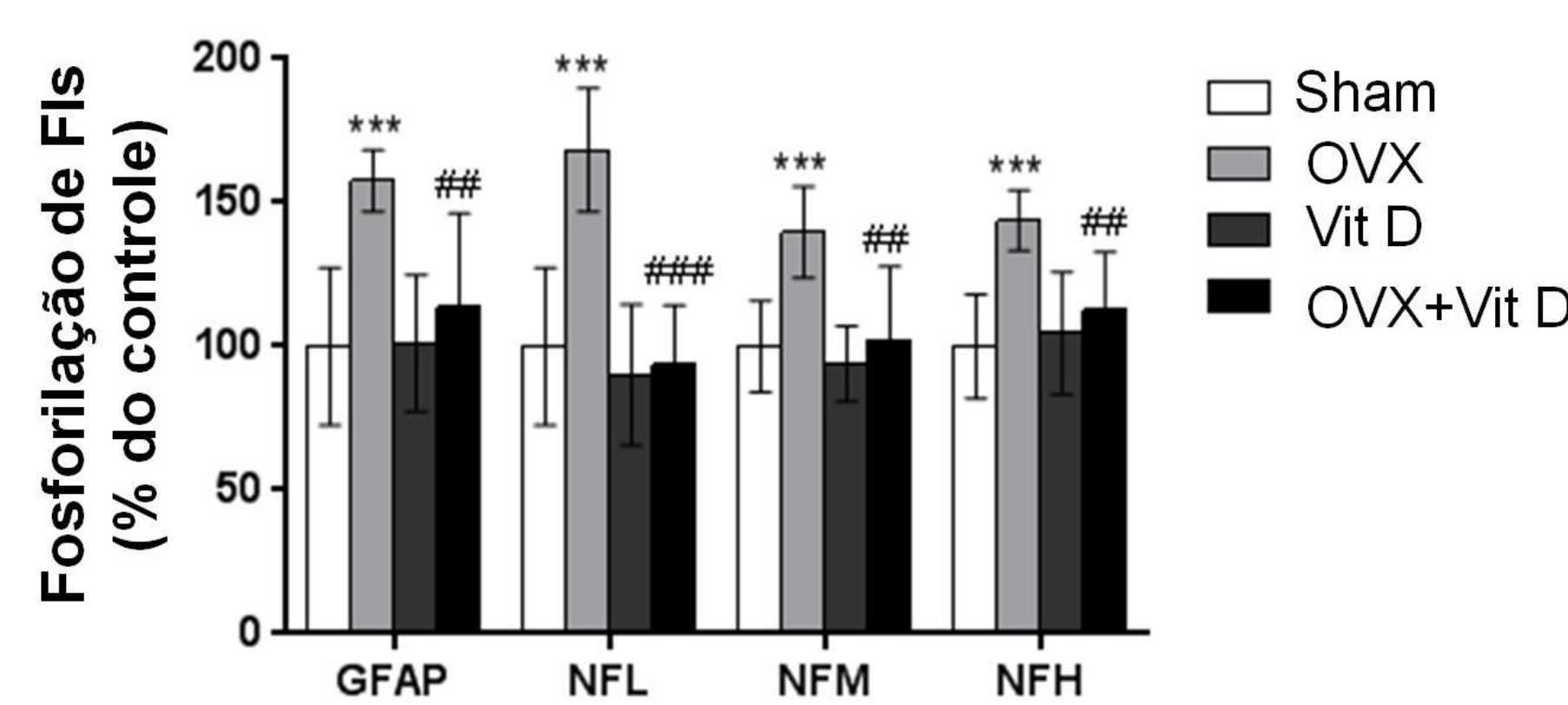


Figura 3. Efeito da OVX e da suplementação com vitamina D sobre a fosforilação in vitro de GFAP e subunidades de NF presentes no citoesqueleto, em fatias de hipocampo de ratas adultas. Os dados foram analisados por ANOVA (n: 5 -7 animais por grupo) e considerado significativo $p < 0.05$. NF- neurofilamentos; FI- filamentos intermediários; GFAP - proteína ácida fibrilar glial; NFL - subunidade de neurofilamento de baixo peso molecular; NFM - subunidade de neurofilamento de peso médio molecular e HNF - subunidade de neurofilamento de alto peso molecular. *** $p < 0.001$; ### $p < 0.05$ e ### $p < 0.01$.

CONCLUSÃO

OVX

Prejuízo na memória de reconhecimento de curto e longo prazo

Prejuízo na memória aversiva de longo prazo

Causa hiperfosforilação de FIs de astrócitos e neurônios em hipocampo

Vit D

Prejudica a memória de reconhecimento de curto e longo prazo

Não altera a memória aversiva

Reverte a hiperfosforilação causada pela OVX.

- Não foi observado problemas locomotores nos grupos estudados.
- Estes dados em conjunto mostram mudanças que podem estar presentes em mulheres na pós-menopausa e esperamos ajudar na compreensão da neurobiologia desta importante fase feminina.