

IMPACTO DA INFUSÃO CEREBRAL DE OLIGÔMEROS DE β -AMILÓIDE NO METABOLISMO DE GLICOSE IN VIVO

Andréia Rocha¹, Diogo Onofre G. de Souza²

¹ Autor, Curso de Biomedicina, UFRGS;

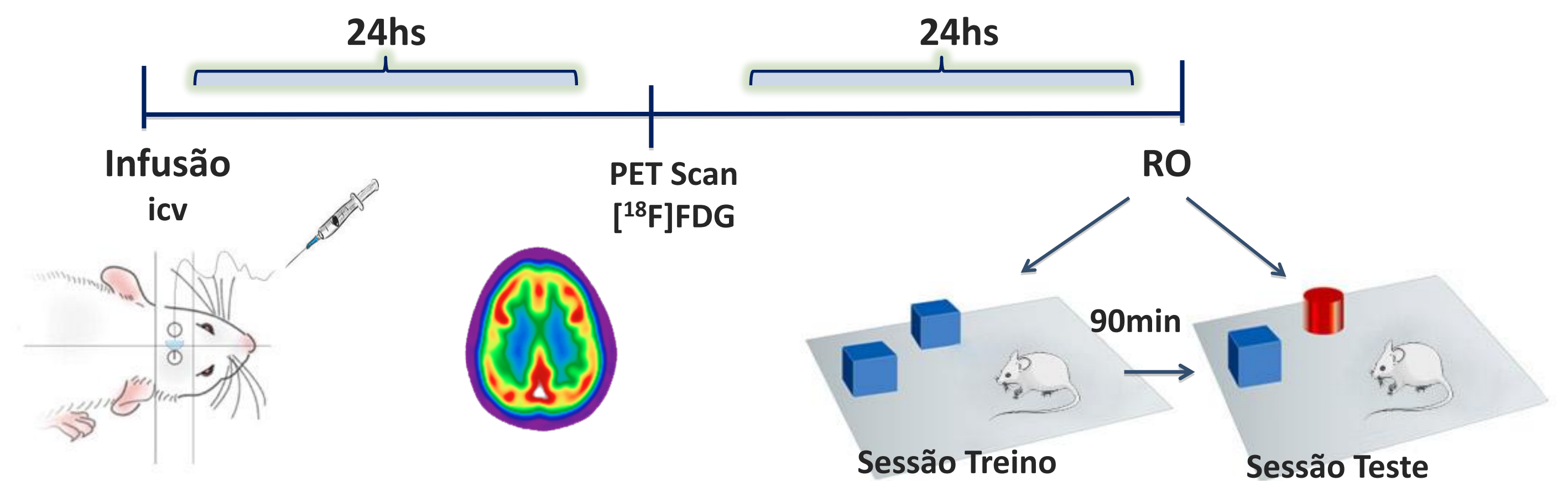
² Orientador, Departamento de Bioquímica, ICBS – UFRGS, Porto Alegre/RS – Brasil.

Introdução e Objetivo

A deposição de placas compostas pela proteína β -amilóide ($A\beta$) é uma característica neuropatológica clássica da doença de Alzheimer (DA). Atualmente, acredita-se que os produtos intermediários deste processo de fibrilogênese, denominados oligômeros de β -amilóide ($A\beta$ Os), sejam as formas mais tóxicas de $A\beta$ e estejam envolvidos em processos neurodegenerativos na DA. A avaliação do metabolismo de glicose cerebral em pacientes que apresentam deposição de placas de β -amilóide via tomografia por emissão de pósitrons (PET), uma técnica refinada de neuroimagem, tem sido utilizada como um marcador de neurodegeneração na DA. Porém, pouco sabe-se sobre os efeitos dos $A\beta$ Os antes da deposição das placas de β -amilóide no metabolismo de glicose. O objetivo do presente trabalho foi avaliar o impacto da infusão intracerebroventricular de $A\beta$ Os no metabolismo de glicose in vivo via microPET.

Materiais e Métodos

Camundongos Swiss machos (75-90 dias, n=11-13/grupo) receberam, através de infusão no ventrículo direito, solução veículo ou solução contendo $A\beta$ Os nas concentrações de 10pMol ou 100pMol. No dia seguinte, os animais tiveram seus encéfalos escaneados com a técnica de microPET utilizando o radiofármaco [¹⁸F]FDG, um análogo da glicose. Por fim, os animais foram submetidos à tarefa de Reconhecimento de Objetos (RO) 24 horas após o escaneamento.



Resultados

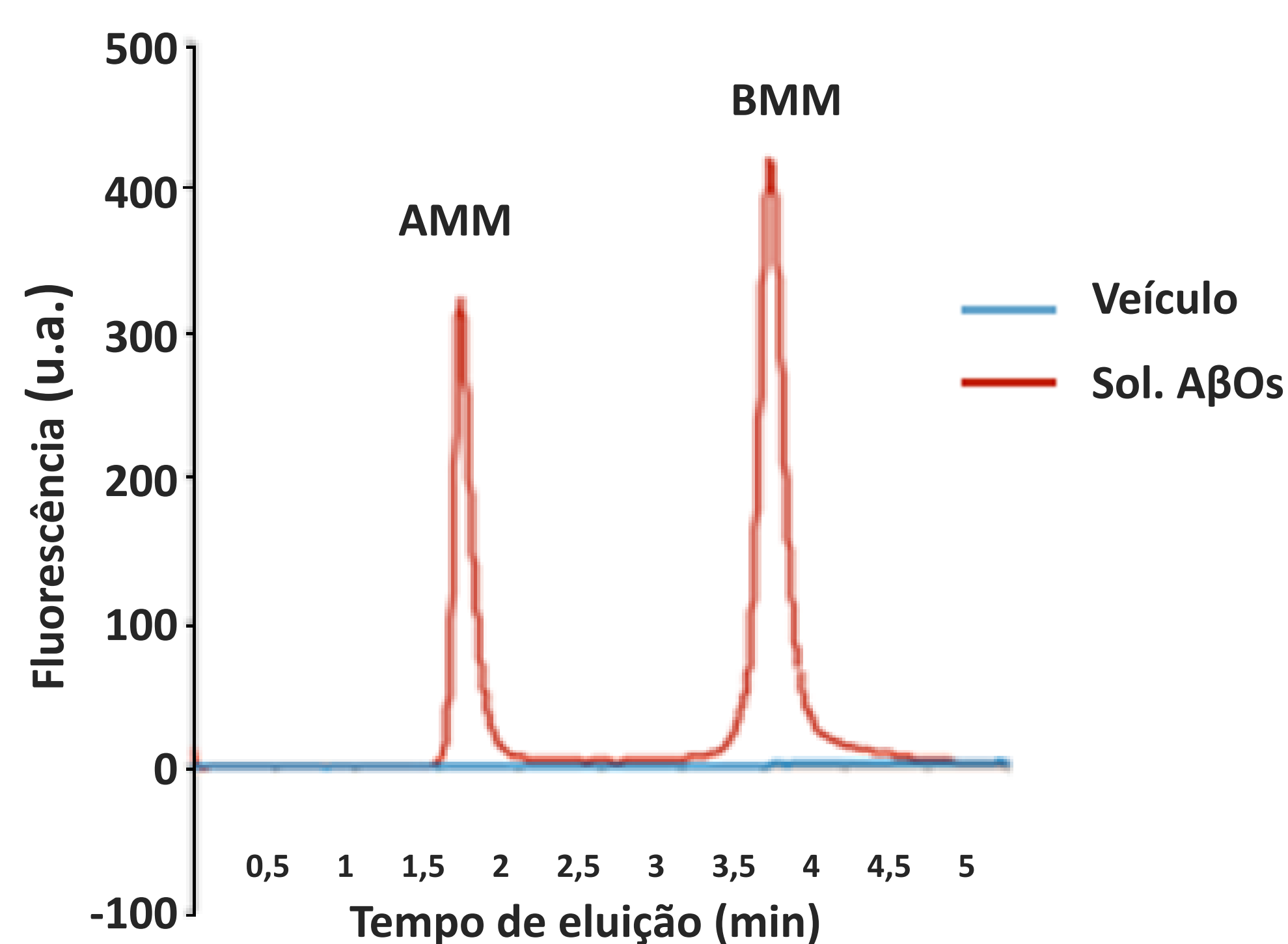


Fig. 1. Detecção dos $A\beta$ Os por cromatografia líquida de alta eficiência. Controle de qualidade da produção dos oligômeros da proteína β -amilóide. AMM = $A\beta$ Os de alta massa molecular (~60 kDa) e BMM = $A\beta$ Os de baixa massa molecular (~20 kDa).

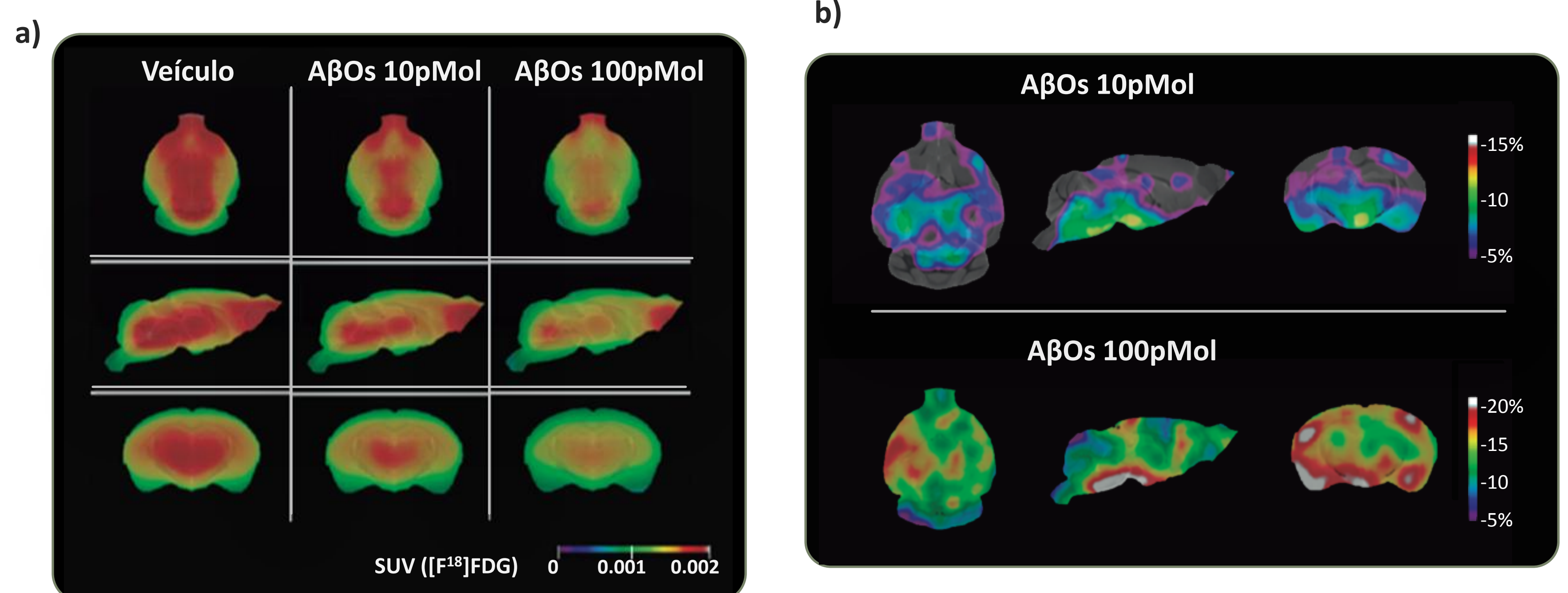


Fig. 3. Metabolismo de glicose via MicroPET [¹⁸F]FDG após infusão de $A\beta$ Os. a) Média da capturação de [¹⁸F]FDG expressa em valor padrão de capturação (SUV) nos animais dos grupos veículo, $A\beta$ Os 10 e 100 pMol e projetada em uma imagem padrão de micro-ressonância magnética (mMRI) nos cortes axial, coronal e sagital. As imagens demonstram uma evidente redução na capturação de [¹⁸F]FDG nos grupos $A\beta$ Os em relação ao grupo controle. b) Hipometabolismo induzido pelo $A\beta$ Os (10 e 100 pMol) em relação ao grupo veículo representado em porcentagem e projetado em um mapa cerebral nos cortes axial, coronal e sagital. O SUV foi calculado seguindo a expressão matemática: SUV = [radioatividade cerebral / (dose injetada / peso do animal)] (n = 11-13 animais por grupo)

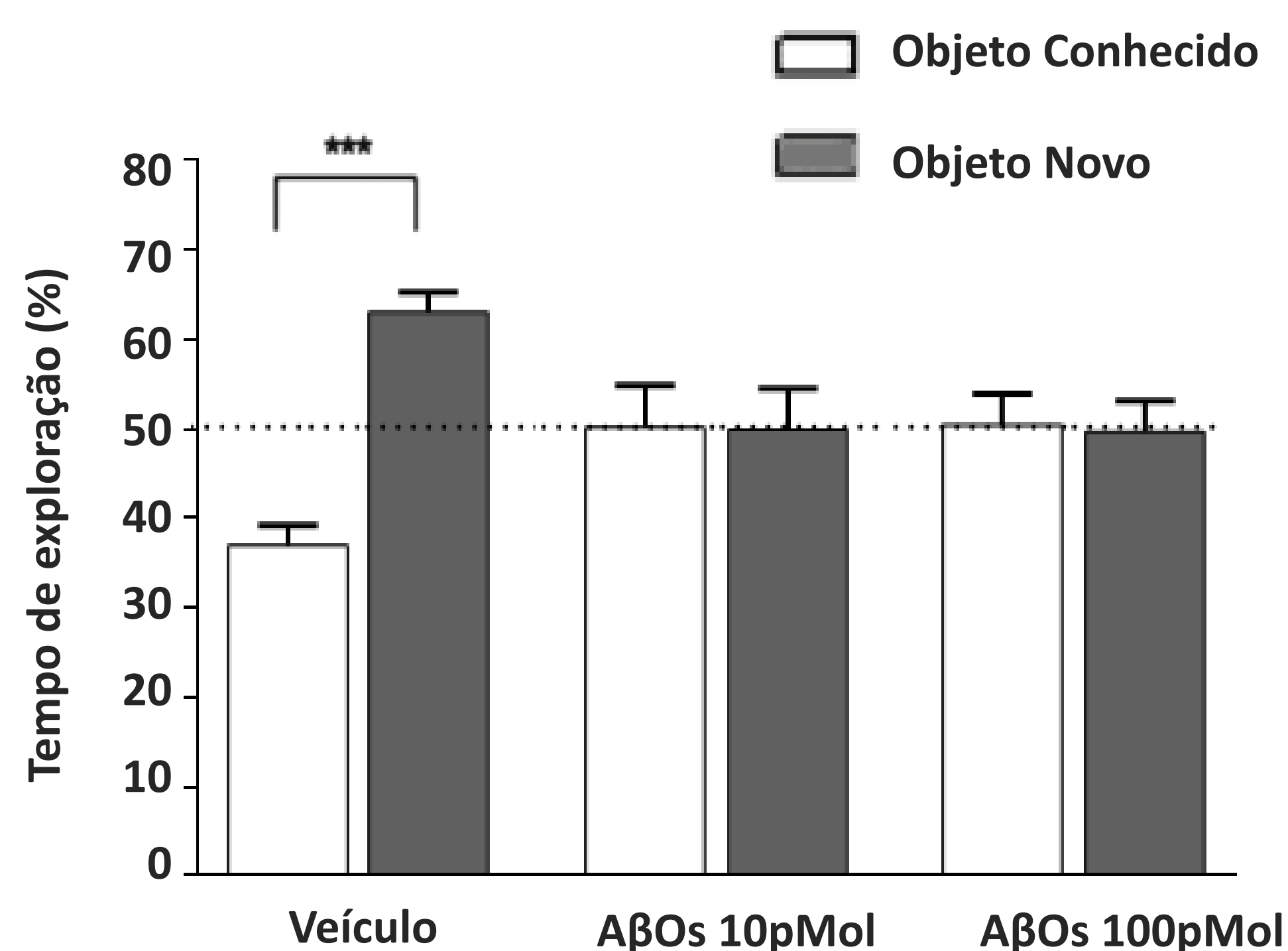


Fig. 2. Efeitos da administração de $A\beta$ Os no desempenho dos animais na tarefa de reconhecimento de objeto. A infusão intracerebroventricular de $A\beta$ Os, nas doses de 10pMol e 100pMol, prejudicou a memória de reconhecimento dos animais. Dados da sessão teste expressos como média \pm EP. (n = 11-13 animais por grupo) ***p < 0,0001.

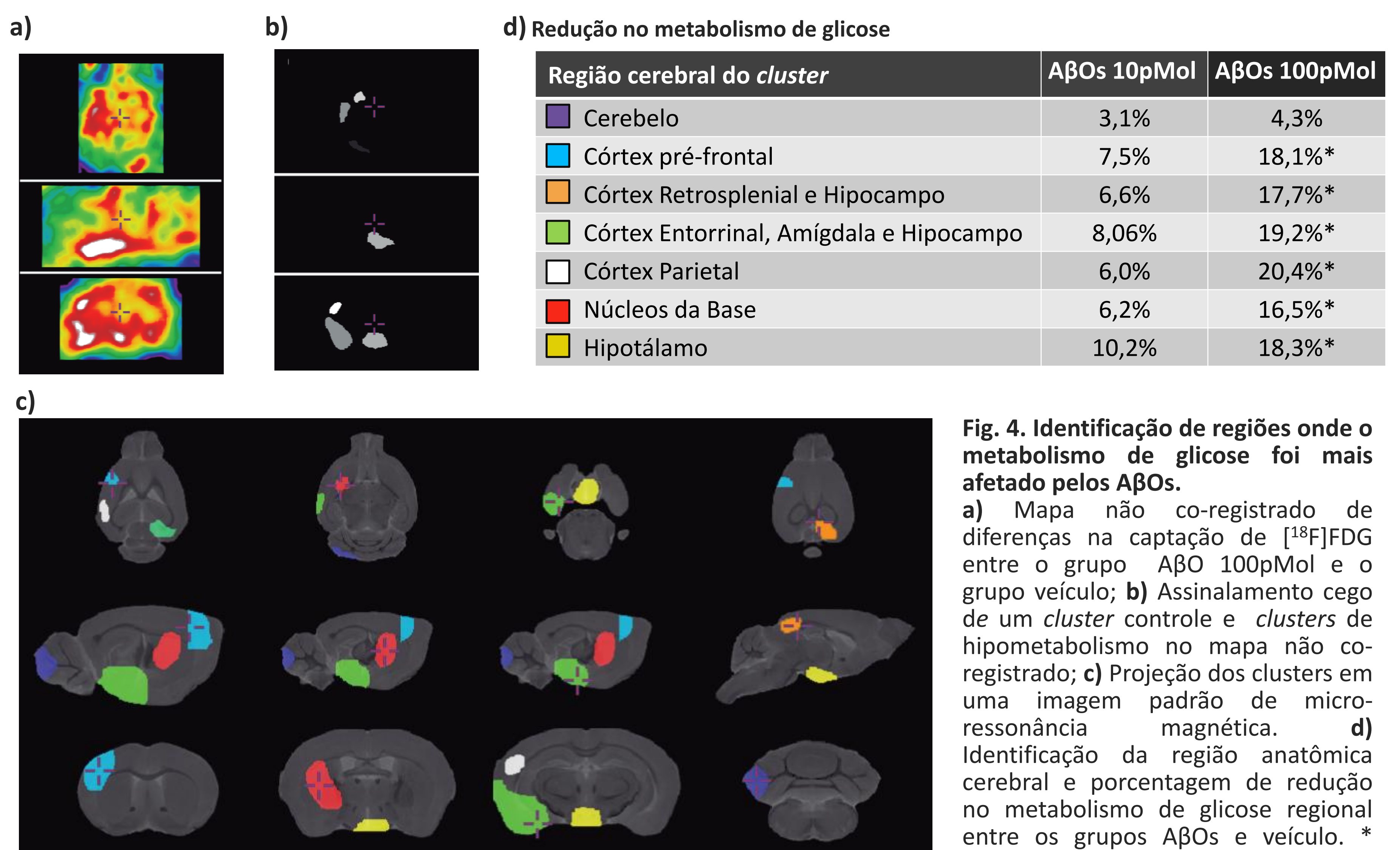


Fig. 4. Identificação de regiões onde o metabolismo de glicose foi mais afetado pelos $A\beta$ Os. a) Mapa não co-registrado de diferenças na capturação de [¹⁸F]FDG entre o grupo $A\beta$ Os 100pMol e o grupo veículo; b) Assinalamento cego de um cluster controle e clusters de hipometabolismo no mapa não co-registrado; c) Projeção dos clusters em uma imagem padrão de micro-ressonância magnética. d) Identificação da região anatômica cerebral e porcentagem de redução no metabolismo de glicose regional entre os grupos $A\beta$ Os e veículo. * p < 0.05 (n = 11-13 animais por grupo)

Conclusão

Nossos resultados são a primeira demonstração dos $A\beta$ Os causando hipometabolismo de glicose via microPET com [¹⁸F]FDG em associação com o déficit cognitivo. Estes resultados apontam para um impacto precoce dos $A\beta$ Os no metabolismo de glicose independente da formação de placas de β -amilóide e apresentam correlação anatômica com regiões primariamente afetadas pela patologia. Finalmente, cabe enfatizar que estes resultados com [¹⁸F]FDG tem alto poder translacional pois a tecnologia utilizada em estudos experimentais é exatamente a mesma utilizada em estudos clínicos com humanos.