



Avaliação do efeito neuroprotetor do ácido quinurênico em ratos submetidos ao modelo da Doença de Huntington Juvenil

Thales Avila Pedroso; Angela T. S. Wyse

¹Laboratório de Neuroproteção e Doenças Neurometabólicas, Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

Introdução

O ácido quinurênico (KYNA) e o ácido quinolínico (QUIN) são metabólitos produzidos na degradação do triptofano através da via das quinureninas e possuem importantes atividades neurológicas. QUIN é um agonista seletivo de receptores NMDA que exerce efeitos tóxicos sobre as células. Durante processos inflamatórios há um aumento considerável da sua concentração no SNC, com aumento na produção de espécies reativas de oxigênio e com conseqüente dano celular, além de promover peroxidação lipídica e a depleção de ATP. Já KYNA, produzido pela mesma via, é antagonista de receptores glutamatérgicos e colinérgicos e possui propriedades neuroprotetoras e antioxidantes. A razão KYNA/QUIN encontra-se diminuída em pacientes com doenças como Huntington, Alzheimer e Parkinson. Entretanto, os mecanismos envolvidos necessitam ser melhor elucidados. O objetivo do presente trabalho foi investigar a ação de QUIN sobre parâmetros inflamatórios (níveis de citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6 e TNF- α), produção de espécies reativas de oxigênio (oxidação de DCF) e atividade da acetilcolinesterase (AChE) em estriado de ratos Wistar machos jovens e o possível papel neuroprotetor de KYNA frente a esses insultos.

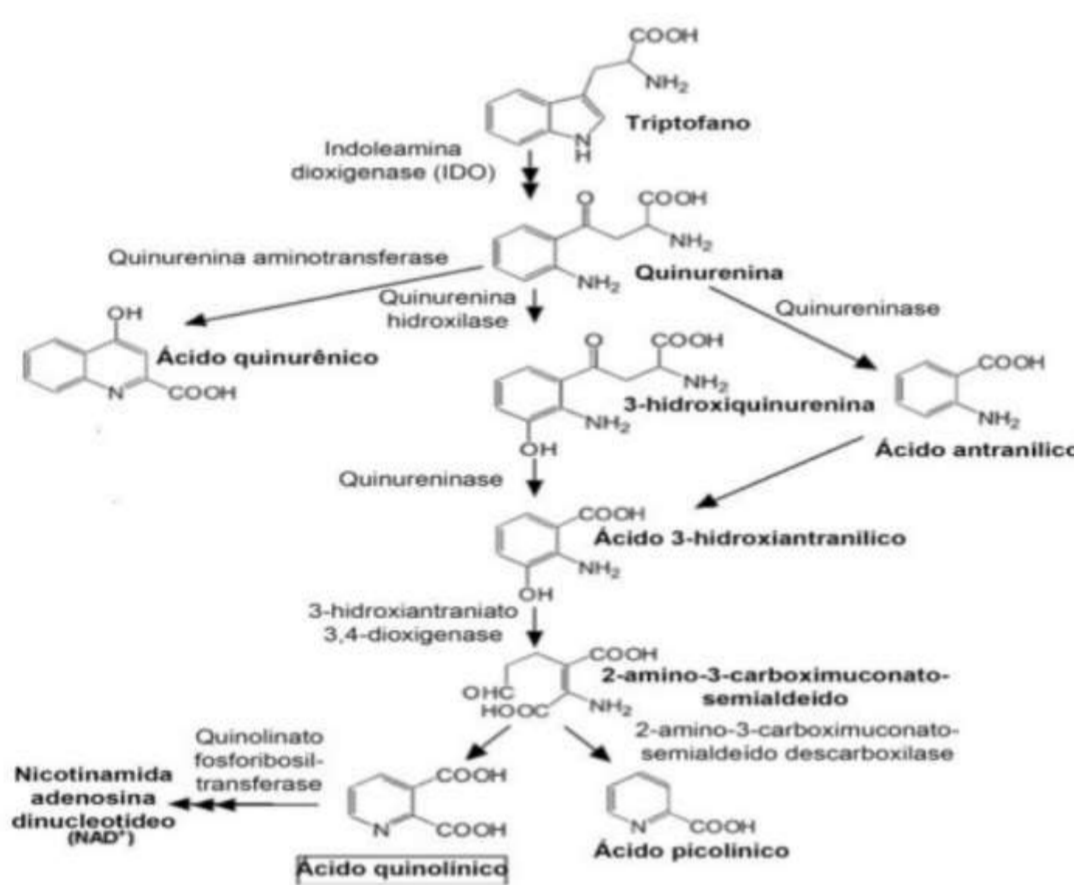
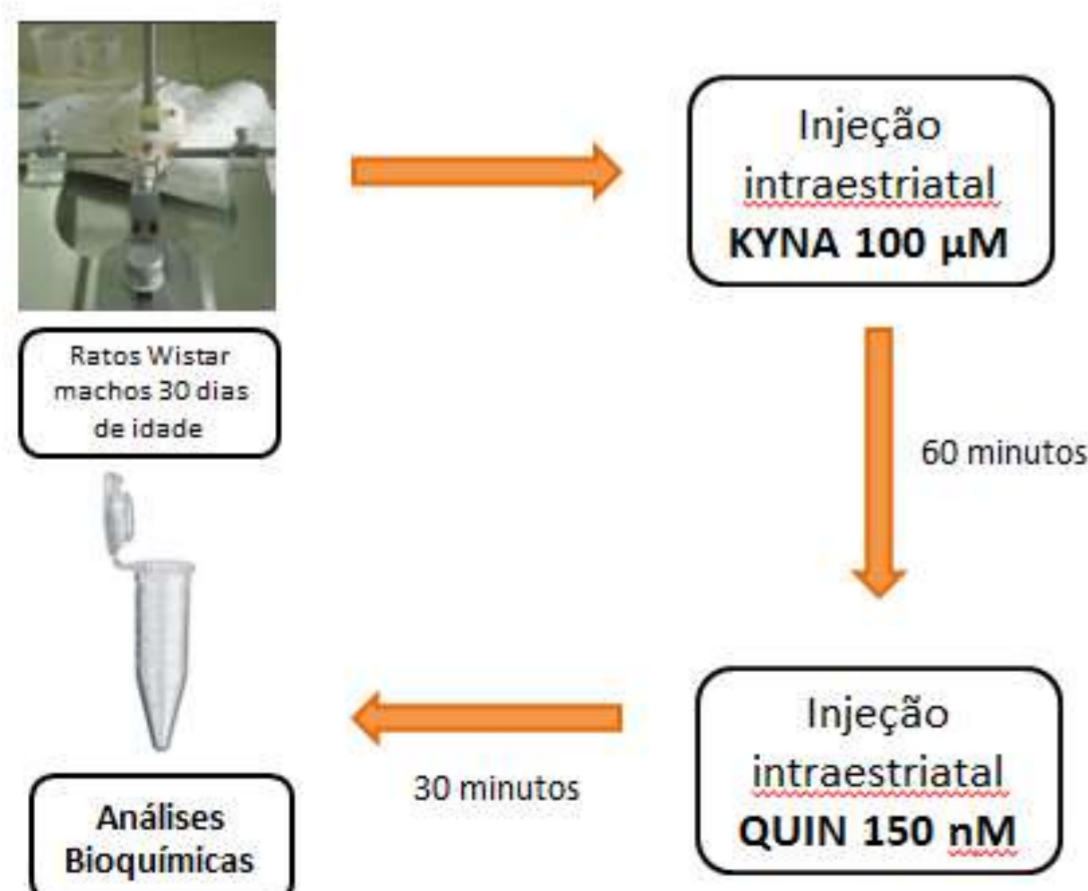


Fig 1: Via das quinureninas (adaptado de Guillemin et al, 2012).

Materiais e Métodos



•Foram analisados os seguintes parâmetros bioquímicos:

- ✓ Níveis de citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6 e TNF- α ;
- ✓ Oxidação do DCF;
- ✓ Atividade da acetilcolinesterase.

•Este trabalho foi submetido e aprovado pelo CEUA-UFRGS (31435).

Resultados

Os resultados mostraram que QUIN produziu um aumento dos níveis das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e IL-6 ($p < 0,05$) comparado ao grupo controle), assim como aumento da oxidação de DCF ($p < 0,05$) e também causou aumento na atividade da enzima AChE ($p < 0,05$). KYNA foi capaz de prevenir os efeitos causados por QUIN nos níveis das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e IL-6 ($p < 0,05$, $p < 0,05$ comparado ao grupo QUIN) e na oxidação de DCF ($p < 0,05$). O aumento na atividade da enzima acetilcolinesterase foi prevenido parcialmente por KYNA.

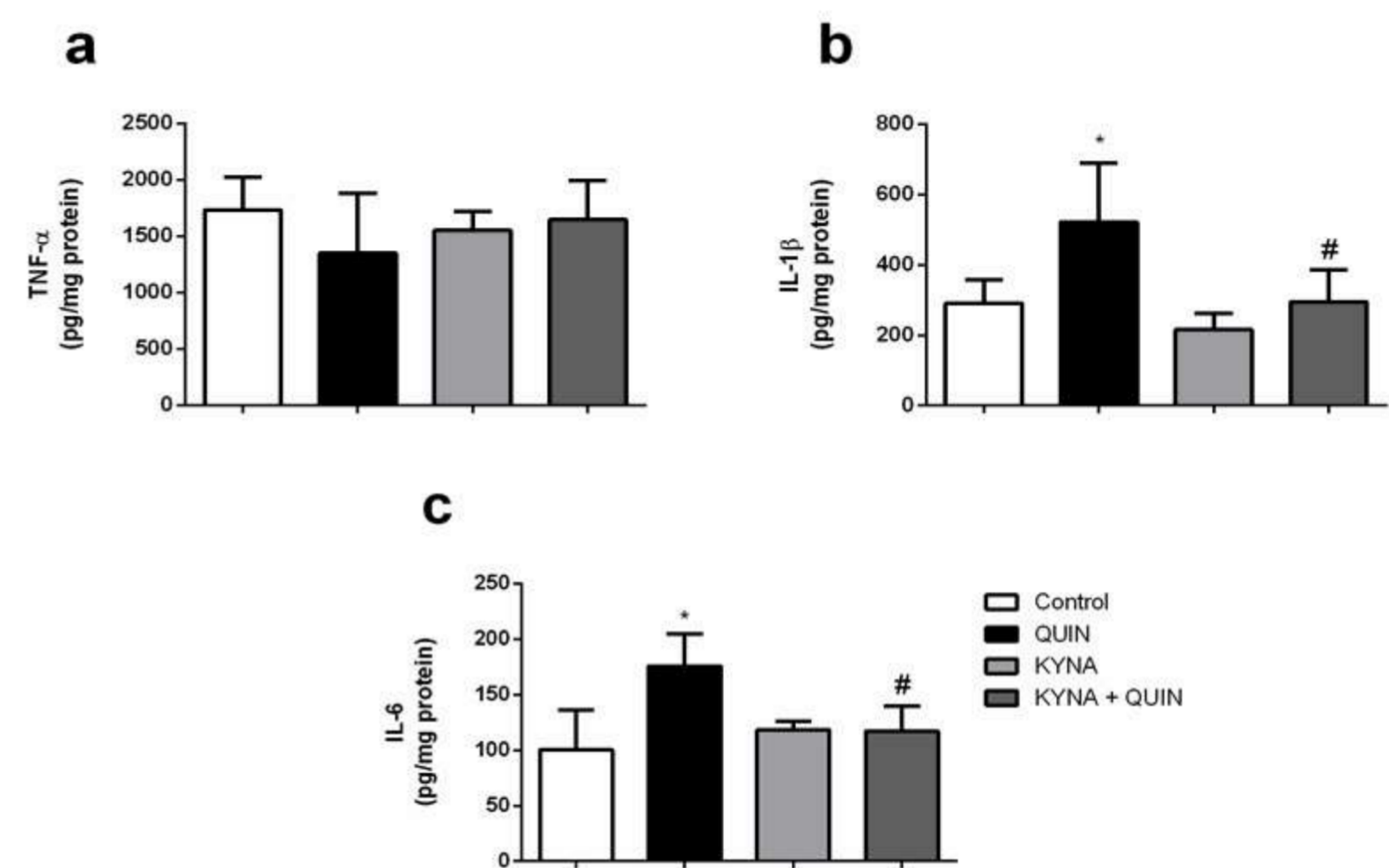


Fig. 2 Efeito protetor de KYNA sobre as alterações inflamatórias causadas por QUIN: níveis de TNF- α (a), IL-1 β e (b) e IL-6 (c). Resultados apresentados como média \pm desvio padrão. * $p < 0,05$ comparado ao grupo controle; # $p < 0,05$ comparado ao grupo QUIN (ANOVA de duas vias seguida pelo pós-teste de Tukey).

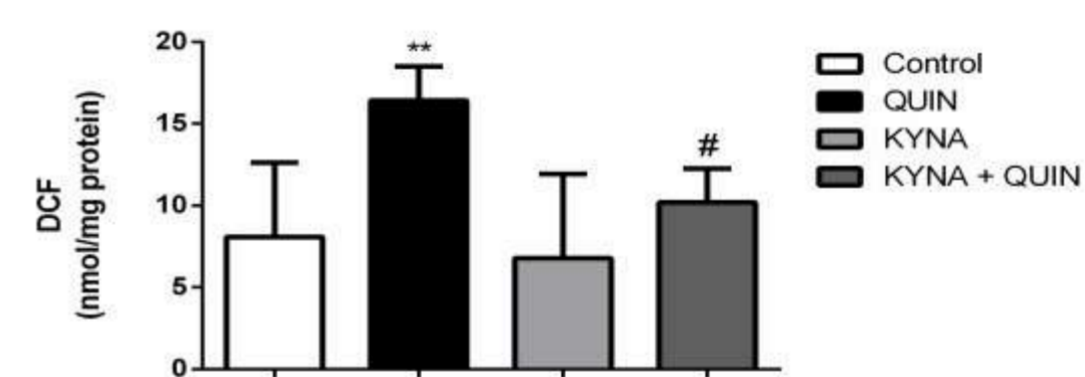


Fig. 3 Efeito de KYNA e QUIN sobre a oxidação de DCF. Resultados apresentados como média \pm desvio padrão. ** $p < 0,01$ comparado ao grupo controle; # $p < 0,05$ comparado ao grupo QUIN (ANOVA de duas vias seguida pelo pós-teste de Tukey).

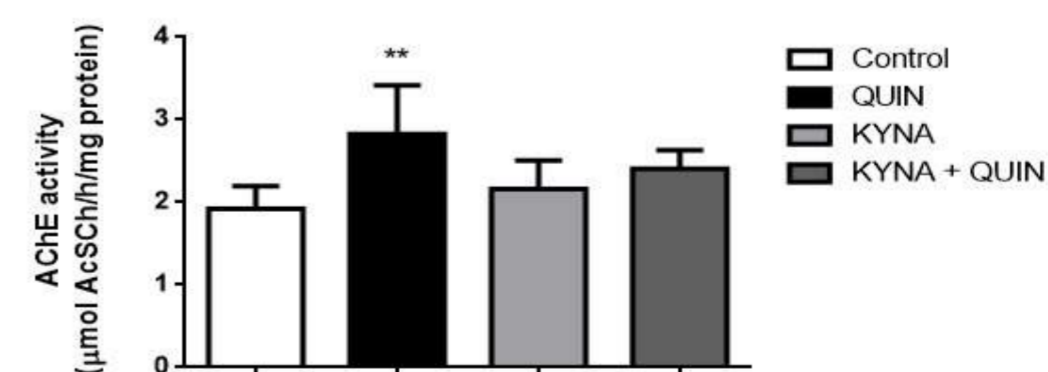


Fig. 4 Efeito de KYNA e QUIN sobre a atividade da enzima AChE. Resultados apresentados como média \pm desvio padrão. ** $p < 0,01$ comparado ao grupo controle (ANOVA de duas vias seguida pelo pós-teste de Tukey).

Conclusão

Tomados em conjunto, os resultados apresentados no presente trabalho mostram que o QUIN causa alterações no status oxidativo e inflamatório no estriado de ratos Wistar jovens, sendo a maioria dessas alterações prevenida por KYNA. Nosso estudo permite elucidar alguns dos mecanismos de KYNA frente aos danos causados por QUIN.