



Trealose promove melhoras bioenergéticas e reduz neurotoxicidade após trauma cranioencefálico severo em camundongos

Paola dos Santos Lopes¹ ; Luis Valmor Cruz Portela¹

1. Laboratório de Neurotrauma e Biomarcadores, Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, UFRGS.

Introdução

O trauma cranioencefálico (TCE) é um fator de risco para desenvolvimento precoce de doenças neurodegenerativas, devido à formação de aglomerados proteicos, similares aos que se formam em indivíduos diagnosticados com Alzheimer, e alterações no metabolismo associado ao acúmulo de mitocôndrias não-funcionais. Contudo, apesar de se saber que existe uma associação entre o trauma e as doenças neurodegenerativas, pouco se sabe a respeito de como isso se dá e como a neurodegeneração pode ser evitada. Em contrapartida, sabe-se que fisiologicamente a autofagia é o mecanismo de depuração de aglomerados proteicos e de reciclagem de mitocôndrias disfuncionais. De tal modo, foi avaliado o efeito de um indutor de autofagia, trealose, em um modelo em camundongos de TCE severo, investigando o papel da autofagia sobre a progressão da neurodegeneração, agregação proteica e a disfunção bioenergética após o trauma.

Método

Camundongos C57BL6 machos de 90 dias foram submetidos a uma craniotomia de 5mm e foram divididos em três grupos: animais submetidos a um impacto cortical controlado severo com acesso a água comum (grupo ICC); ou à trealose 3% (grupo TRE) na água de beber; e um grupo controle de animais submetidos somente à craniotomia, com acesso a água (grupo SHAM). Após tratamento por 14 dias foi avaliado a função mitocondrial utilizando um respirômetro de alta resolução, a produção de H₂O₂, o potencial da membrana mitocondrial ($\Delta\psi_m$) e a viabilidade celular com o método MTT, em sinaptossomo de tecido ipsilateral ao impacto. O Western blotting do hipocampo foi utilizado para avaliar o acúmulo de pTau(S396). A cognição foi avaliada usando o teste Morris Water Maze 13 dias após o trauma. Foram considerados estatísticos, valores onde $p < 0,05$ através de ANOVA de uma via, seguido por post-hoc Tukey.

Resultados

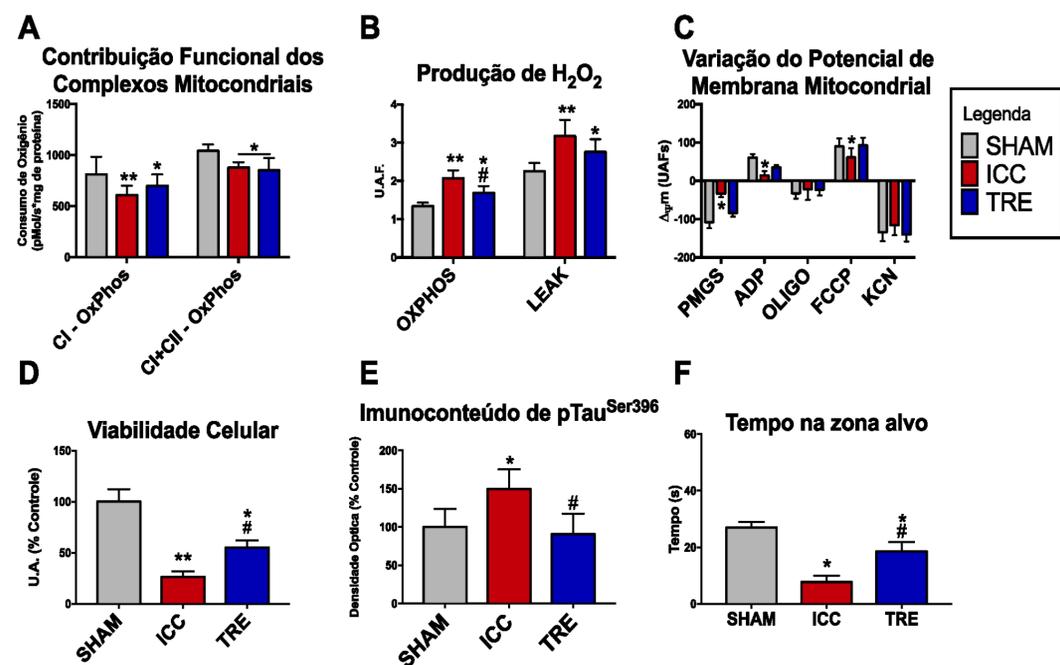


Fig. 1: **A** - Foi observado que de fato a trealose atenua a apenas a inibição do complexo I mitocondrial após o trauma; **B** - reduz a produção excessiva de H₂O₂; **C** - e restaura a amplitude da variação de potencial de membrana mitocondrial, comprometidos após ICC. **D** - Observou-se também que a trealose atenua a perda de viabilidade celular; **E** - bem como o acúmulo de pTau(S396) após TCE quando comparado com os animais ICC. **F** - Tais melhoras bioquímicas no grupo TRE se refletiram numa melhora no teste cognitivo do labirinto aquático, quando comparado com os animais ICC. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; ambos em relação a SHAM. # $p < 0,05$ em relação a ICC (n = 6 a 8 por grupo).

Conclusão

Nossos resultados sugerem que a indução da autofagia após o TCE severo pode apresentar papel positivo para a prevenção do acúmulo de proteínas neurotóxicas e de disfunção bioenergética, contribuindo para a atenuação de perda cognitiva a longo prazo após o TCE. Mais estudos são necessários para identificar quais tipos celulares cerebrais estão mais envolvidos no mecanismo neuroprotetor da autofagia e da trealose no TCE.