

O papel das NTPDases na fisiopatologia do prejuízo cognitivo induzido por crises convulsivas neonatais

Bruna Bellaver¹ Giana de Paula Cognato¹, Fernanda Cenci Vuaden¹, Luiz Eduardo Baggio Sávio², Emerson Casali¹, Maurício Reis Bogo², Diogo Onofre Gomes Souza¹, Luiz Valmor Portela¹, Carla Denise Bonan^{2#}

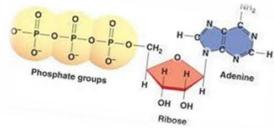
¹Departamento de Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil;

²Laboratório de Neuroquímica e Psicofarmacologia, Departamento de Biologia Celular e Molecular, Faculdade de Biociências, PUC/RS, Porto Alegre, RS, Brasil

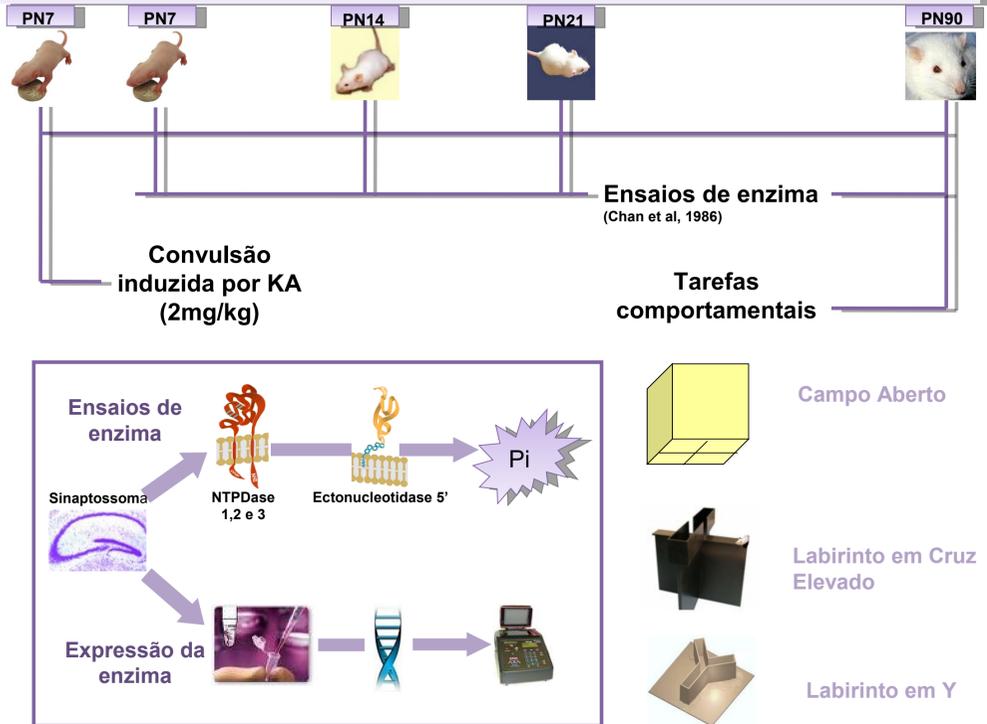
³Laboratório de Biologia Celular, Departamento de Ciências Básicas da Saúde, Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução

Crises convulsivas ocorrem com maior frequência em idade neonatal do que em qualquer outro período (Holmes, 1997) e muitos dados mostraram que crises epilépticas em animais jovens podem levar a déficits cognitivos na vida adulta (Holmes, 2004; Cilio et al, 2003; Huang et al, 2002). Há várias evidências de que a potenciação de longa duração (LTP), pode contribuir para a base neural dos processos de memória e aprendizado e pode ser modulada pelo ATP ou adenosina (Cooke e Bliss, 2006). O ATP pode ser hidrolisado até adenosina por ectonucleotidases (Zimmermann, 2001). Assim, investigamos se as atividades das ecto-nucleotidases hipocampais são alteradas em diferentes idades (7, 14, 21, 90 dias pós-natais), após um episódio de convulsão induzido por ácido cainico (KA), em ratos de sete dias (PN7). Também avaliamos se ratos PN90, previamente submetidos a convulsões induzidas por KA apresentavam comprometimento comportamental no labirinto em Y.



Materiais e métodos



Resultados e Discussão

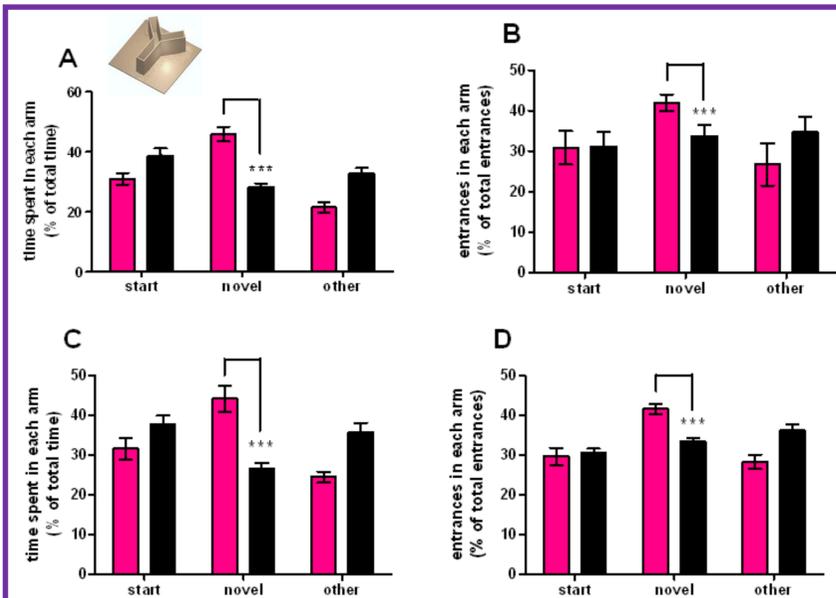


Figura 1

Figura 1 - Ratos que sofrem de um período de crises convulsivas, induzida por cainato, na infância tem um comprometimento da memória exibição seletiva na idade adulta. Filhotes com 7 dias de idade receberam uma injeção i.p. de solução salina (barras rosas) ou cainato (2 mg / kg, barras pretas), o que causou um período de convulsões. Os ratos foram então analisados comportamentalmente em P90-100. Os dados representam uma porcentagem das entradas totais (B, com 2 min ITI; D, com duas horas ITI) e a porcentagem de tempo gasto em cada braço (A com 2 min ITI; C, com duas horas ITI). As barras representam a média \pm S.E.M. de 8 (salina) e 9 (KA) animais. Foi analisado individualmente, usando o teste t de Student com $p < 0,05$ (*) e $p < 0,005$ (***)

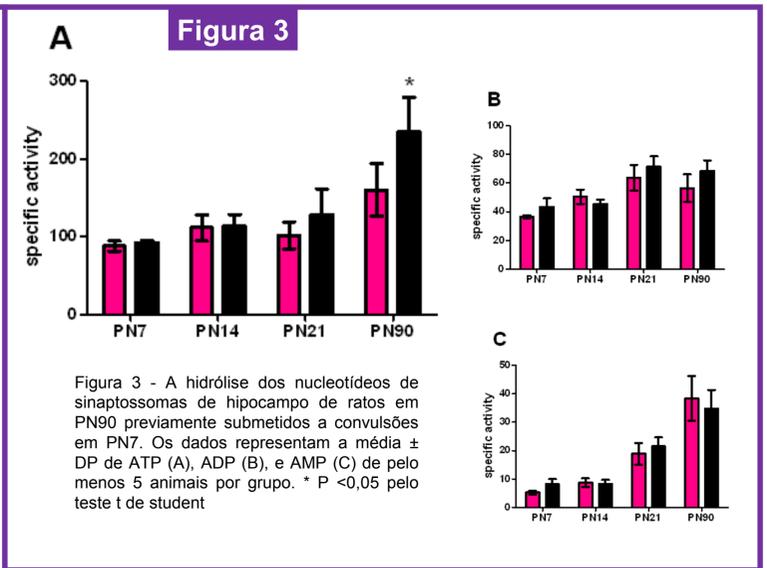


Figura 3

Figura 3 - A hidrólise dos nucleotídeos de sinaptossomas de hipocampo de ratos em PN90 previamente submetidos a convulsões em PN7. Os dados representam a média \pm DP de ATP (A), ADP (B), e AMP (C) de pelo menos 5 animais por grupo. * $P < 0,05$ pelo teste t de student

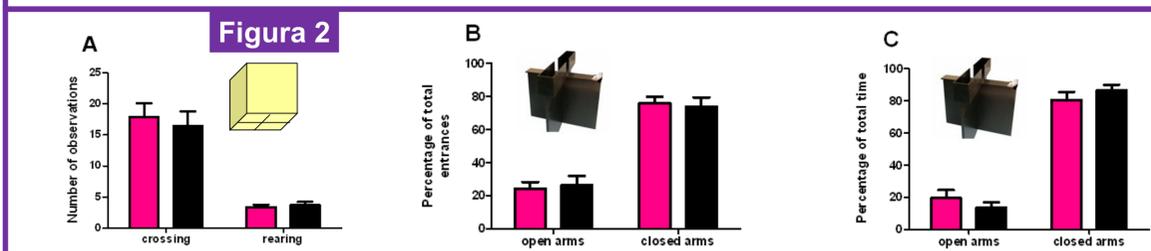


Figura 2

Figura 2 - Ratos que sofreram de um período de crise convulsiva induzida por cainato no início da infância não mostram alteração locomotora e comportamentos de ansiedade. A locomoção foi avaliada em uma arena em campo aberto (A) pela contagem do número de cruzamentos e levantamentos dos ratos durante 5 min. O grau de ansiedade foi determinado pela sua preferência para os braços abertos e fechados de um labirinto elevado em cruz (B, C). Os dados representam a média \pm EPM de 8 (salina) e 9 (KA) animais; * $P < 0,05$ pelo teste t de Student.

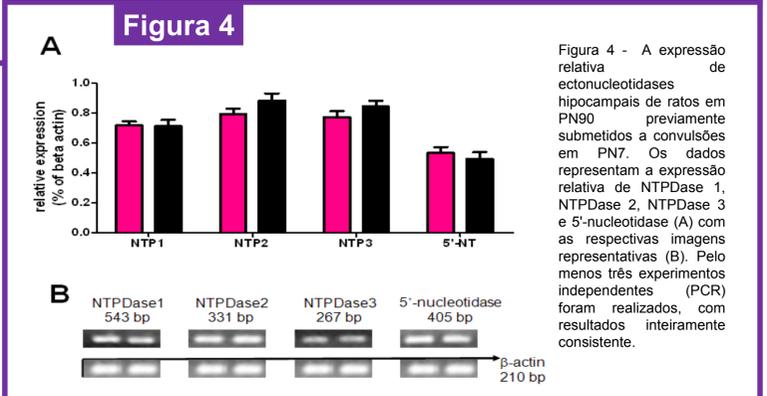


Figura 4

Figura 4 - A expressão relativa de ectonucleotidases hipocampais de ratos em PN90 previamente submetidos a convulsões em PN7. Os dados representam a expressão relativa de NTPDase 1, NTPDase 2, NTPDase 3 e 5'-nucleotidase (A) com as respectivas imagens representativas (B). Pelo menos três experimentos independentes (PCR) foram realizados, com resultados inteiramente consistente.

Nossos resultados mostraram comprometimento da memória em ratos PN90 previamente submetidos a um episódio de convulsão, que é acompanhado por um aumento da hidrólise de ATP em sinaptossomas do hipocampo. Além disso, os presentes resultados mostraram que a expressão relativa de NTPDases responsável pela hidrólise de ATP não foi alterada pela administração de KA em idade precoce. Uma vez que temos encontrado uma hidrólise de ATP aumentada em ratos PN90 e este nucleotídeo parece ser importante para a indução da LTP, poderíamos supor que o comprometimento da memória em ratos adultos que tenham um episódio convulsivo no período neonatal pode estar relacionado ao aumento da atividade de ATP

Conclusão

Em conclusão, o estudo mostra que um período convulsivo em idade neonatal causa um prejuízo seletivo no desempenho em tarefas que avaliam a memória na vida adulta. Além disso, ratos que tiveram esse prejuízo apresentaram um aumento na hidrólise de ATP em tecido hipocampal. Esses achados correlacionam o sistema purinérgico com os déficits cognitivos induzidos por convulsões neonatais e contribuem para uma melhor compreensão sobre os mecanismos de disfunção da memória induzidos por convulsão.

Referências

Holmes, G.L. (1997). Epilepsy in the developing brain: lesson from the laboratory and clinic. *Epilepsia*, 38: 12-30
 Holmes, G.L. (2004). Effects of early seizures on later behavior and epileptogenicity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 10: 101-5.
 Cilio, M.R., Sogawa, Y., Cha, B.H., Liu, X., Huang, L.T., Holmes, G.L. (2003). Long-term effects of status epilepticus in the immature brain are specific for age and model. *Epilepsia* 44: 518-528.
 Huang, L.T., Yang, S.N., Liou, C.W., Hung, P.L., Lai, M.C., Wang, C.L., Wang, T.J. (2002). Pentylentetrazol-induced recurrent seizures in rat pups: time course on spatial learning and long-term effects. *Epilepsia* 43: 567-573.
 Cooke, S.F., Bliss, T.V. (2006). Plasticity in the human central nervous system. *Brain*, 129:1659-73
 Zimmermann, H. (2001). Ectonucleotidases: some developments and a note on nomenclature. *Drug Development Res*, 52: 44-56.