

INTRODUÇÃO

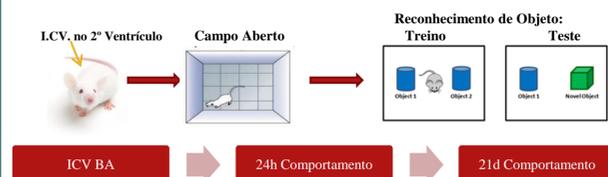
A doença de Alzheimer (DA) é a demência mais prevalente, acometendo principalmente pessoas acima de 65 anos. A proteína beta amiloide (BA), produzida pelo gene APP, é uma das substâncias que promovem as alterações e danos envolvidos na patogênese da DA. Entre as formas da proteína BA, os oligômeros de baixo peso molecular constituem a porção com maior potencial tóxico, implicado na disfunção mitocondrial, morte celular, excitotoxicidade glutamatérgica e disfunção sináptica. Essas alterações resultam nos sinais e sintomas da DA: déficit cognitivo com importante prejuízo de memória, alterações de humor e irritabilidade. A DA ainda não possui tratamento específico, e os medicamentos atualmente em uso não impedem sua progressão nem recuperam as funções perdidas.

OBJETIVO

Compreender os mecanismos de toxicidade desencadeados pelos oligômeros beta amiloide (ABOs), utilizando um modelo animal de DA e verificar o efeito da guanosina (GUO), um nucleotídeo derivado da guanina, com ações neuroprotetoras, como estratégia de tratamento terapêutico/preventivo nesse modelo.

MATERIAIS E MÉTODOS

Camundongos da linhagem Swiss, com 90 dias, foram divididos em grupos que receberam, sob efeito anestésico Injeção Intracerebroventricular (I.C.V.) de 3µl de solução contendo 10pMol de ABOs ou 3µl de solução veículo, e gavagem de solução contendo GUO (7.5mg/Kg) ou solução salina (1ml/Kg). A gavagem foi administrada 1h antes, 1h, 3h ou 6h após a I.C.V. Decorridas 24 horas da I.C.V., os animais realizaram tarefas comportamentais (Campo Aberto e Reconhecimento de Objeto). Esses testes foram repetidos 21 dias depois. No 22º dia, os animais foram sacrificados.



RESULTADOS

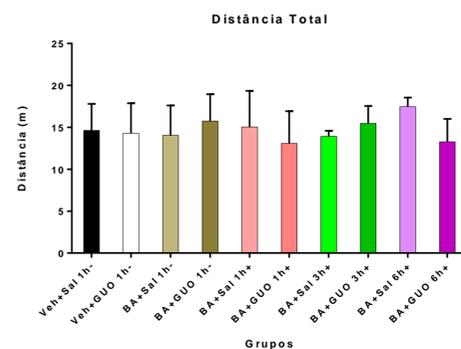


Figura 1. Distância percorrida em teste de Campo Aberto.

Os animais de todos os grupos percorrem distância semelhantes, indicando que a intervenção da I.C.V. e o tratamento com GUO não afetou a habilidade motora, nem a capacidade exploradora desses animais.

APOIO FINANCEIRO

RESULTADOS

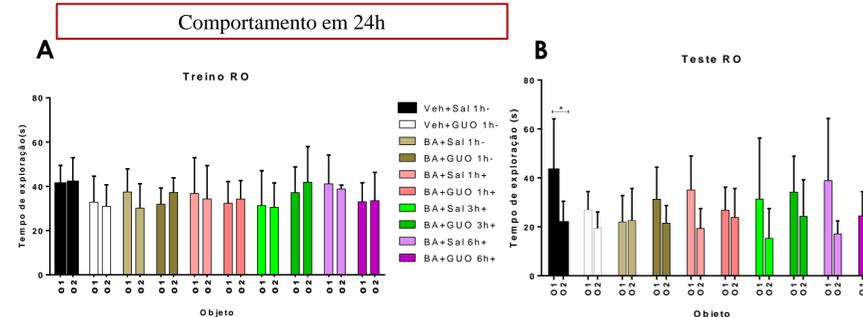


Figura 2. Reconhecimento de Objeto. Na fase de Treino (A) os animais são expostos a dois objetos iguais, e o tempo de exploração em cada objeto é cronometrado. Na fase de Teste (B), um objeto diferente substitui um dos objetos anteriores e novamente o tempo de exploração é cronometrado. n= 3 a 8 animais por grupo. *p < 0.05

Em 24 horas, os animais que receberam ABOs manifestaram dificuldade em reconhecer o objeto novo colocado no aparato comparado ao grupo controle, e nesse período os animais que receberam GUO também tiveram prejuízo cognitivo na tarefa, mesmo na ausência de déficit cognitivo provocado por ABOs.

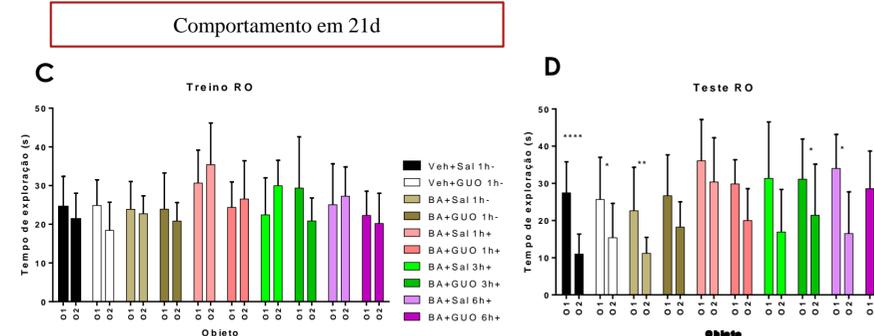


Figura 3. Reconhecimento de Objeto. Treino (C) e Teste (D). n= 3 a 8 animais por grupo. *p < 0.05, ** p < 0.005, ***p < 0.0001.

Alguns grupos que receberam ABOs, tratados com salina ou GUO, há 21 dias apresentaram melhora no padrão de reconhecimento de objeto, embora ainda não de forma similar ao grupo controle. Os animais que recebem GUO, sem déficit cognitivo prévio, também recuperaram a capacidade de discriminar os objetos.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Os resultados indicam que em 24 h, a injeção de ABOs induz a um déficit cognitivo que impede os animais de reconhecer uma novidade, embora preserve a capacidade de aprendizado, verificado pela tarefa de treino de reconhecimento, cujo resultado foi semelhante ao do grupo controle. Além disso, a GUO parece demonstrar um efeito amnésico em 24h, efeito já explorado em estudos prévios do nosso grupo, e impediu o reconhecimento de objeto diferente, porém por mecanismo provavelmente distinto do exercido pelos ABOs.

Por outro lado, em 21 dias, os testes apontam para uma recuperação do efeito tóxico dos ABOs em vários dos grupos, além de ausência do efeito amnésico da GUO, com recuperação da capacidade de discriminar um objeto novo de outro já conhecido, sugerindo que esse pode ser apenas um efeito agudo da GUO.

Em conclusão, os experimentos comportamentais indicam que há um efeito agudo neurotóxico induzido pelos ABOs, e efeito amnésico da GUO, os quais não permanecem em longo prazo, sendo necessário mais estudos para avaliar o tempo de toxicidade exercido pelos ABOs e o efeito neuroprotetor da GUO frente a este modelo.