



## Inibição do Receptor para Produtos Finais de Glicação Avançada reduz neurodegeneração dopaminérgica na substância negra de ratos *Wistar* induzida por uma injeção sistêmica de LPS

### Introdução

O receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE) já foi demonstrado como um importante mediador da neurodegeneração induzida por inflamação. A neuroinflamação está presente em desordens neurodegenerativas relacionadas à idade, como na doença de Parkinson. Uma dose única de LPS leva a uma perda cumulativa e progressiva de neurônios dopaminérgicos na substância negra (SN). Neste estudo, o efeito da inibição do RAGE na neurodegeneração dopaminérgica na SN de ratos *Wistar* induzida por uma injeção sistêmica de lipopolissacarídeo (LPS, 5 mg/kg, i.p.) foi investigado.

### Metodologia

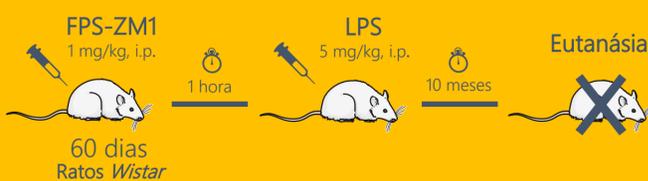
#### A) Modelo de LPS:



Análise por imunofluorescência na SN:

- RAGE e Tirosina Hidroxilase (TH)
- RAGE e  $\alpha$ -Sinucleína ( $\alpha$ -SYN)

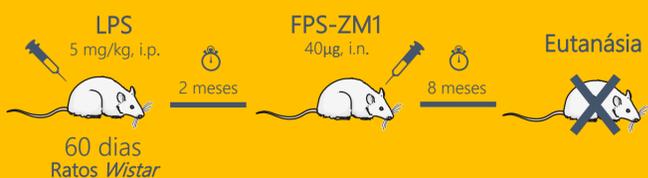
#### B) Pré-tratamento com FPS-ZM1:



Análise por imunofluorescência na SN:

- RAGE e TH
- RAGE e  $\alpha$ -SYN

#### C) Pós-tratamento com FPS-ZM1:



Análise por imunofluorescência na SN:

- RAGE e TH
- RAGE e  $\alpha$ -SYN

### Conclusão

Ambas as administrações de FPS-ZM1 reduziram a presença de  $\alpha$ -Sinucleína e a perda de neurônios dopaminérgicos 10 meses após a aplicação de LPS. Em suma, estes resultados sugerem um importante papel do RAGE na perda progressiva de neurônios dopaminérgicos induzida como resposta em longo prazo de uma inflamação sistêmica mediada por LPS.

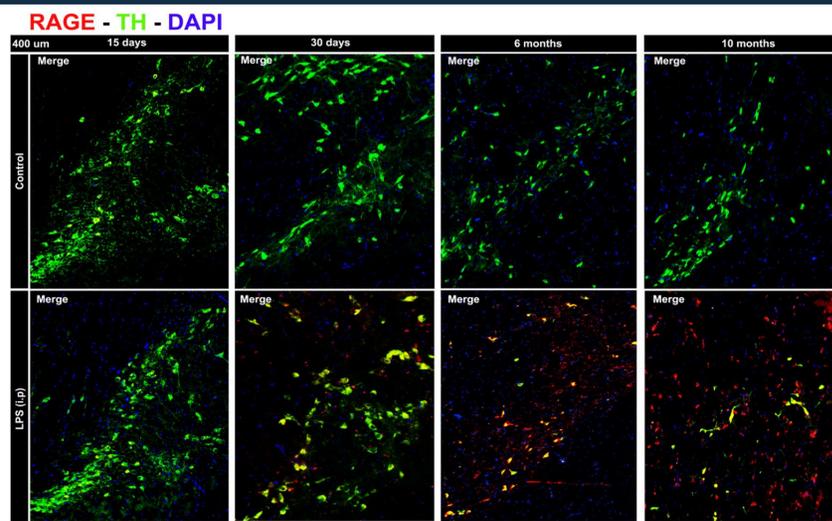


Figura 1: Uma dose única de LPS induz perda progressiva de neurônios TH+, com um aumento da ativação de RAGE até 10 meses após o estímulo. Imagens representativas de imunofluorescência na SN, marcada para TH (verde), RAGE (vermelho) e DAPI (azul). Os animais foram induzidos com uma injeção intraperitoneal de LPS (5 mg/kg, i.p.). A eutanásia foi realizada 15 dias, 30 dias, 6 meses e 10 meses após a administração de LPS. As imagens por microscopia foram tiradas com 400  $\mu$ m de magnificação.

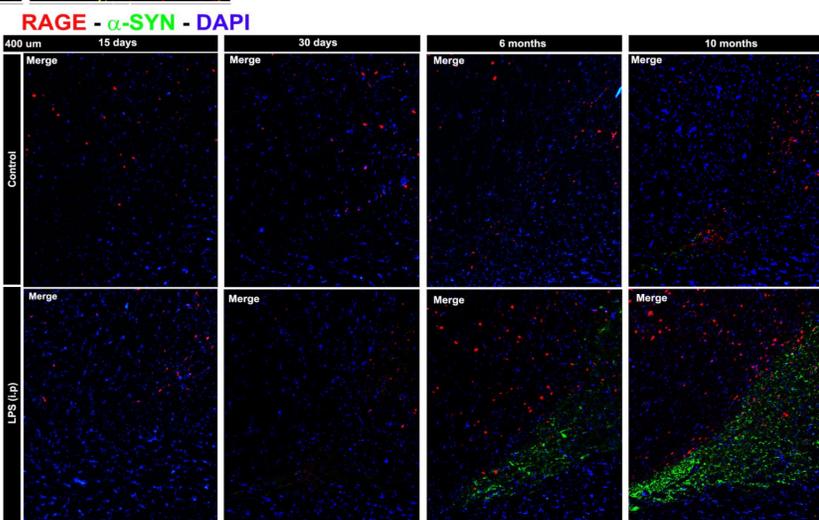


Figura 2: Uma dose única de LPS induz um aumento de  $\alpha$ -Sinucleína na SN, começando 6 meses após o estímulo. Imagens representativas de imunofluorescência na SN, marcada para  $\alpha$ -SYN (verde), RAGE (vermelho) e DAPI (azul). Os animais foram induzidos com uma injeção intraperitoneal de LPS (5 mg/kg, i.p.). A eutanásia foi realizada 15 dias, 30 dias, 6 meses e 10 meses após a administração de LPS. As imagens por microscopia foram tiradas com 400  $\mu$ m de magnificação.

#### Pré-tratamento com FPS-ZM1:

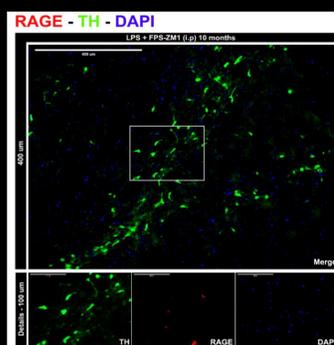


Figura 3: Pré-tratamento com FPS-ZM1 reduziu a perda de neurônios TH+ induzida por uma dose única de LPS. Imagens representativas de imunofluorescência na SN, marcada para TH (verde), RAGE (vermelho) e DAPI (azul). Os animais foram pré-tratados com FPS-ZM1 (1 mg/kg, i.p.) 1 hora antes da injeção de LPS (5 mg/kg, i.p.). Os ratos foram eutanasiados 10 meses após a administração. As imagens por microscopia foram tiradas com 400  $\mu$ m de magnificação.

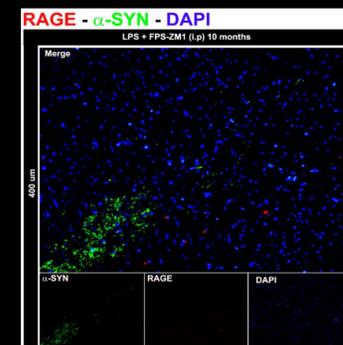


Figura 4: Pré-tratamento com FPS-ZM1 reduziu a marcação para  $\alpha$ -Sinucleína na SN de ratos induzida por LPS. Imagens representativas de imunofluorescência na SN, marcada para  $\alpha$ -SYN (verde), RAGE (vermelho) e DAPI (azul). Os animais foram pré-tratados com FPS-ZM1 (1 mg/kg, i.p.) 1 hora antes da injeção de LPS (5 mg/kg, i.p.). Os ratos foram eutanasiados 10 meses após a administração. As imagens por microscopia foram tiradas com 400  $\mu$ m de magnificação.

#### Pós-tratamento com FPS-ZM1:

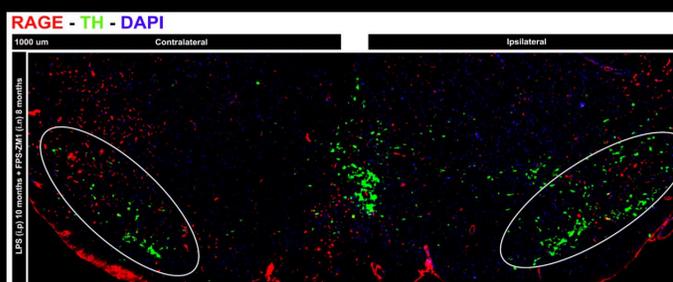


Figura 5: Pós-tratamento com FPS-ZM1 reduziu a perda de neurônios TH+ induzida por uma dose única de LPS. Imagens representativas de imunofluorescência na SN, marcada para TH (verde), RAGE (vermelho) e DAPI (azul). Os animais foram induzidos com uma injeção de LPS (5 mg/kg, i.p.), e 2 meses após, lhes foram aplicados uma dose de FPS-ZM1 (1 mg/kg i.n.) em um hemisfério cerebral (lado ipsilateral). Os ratos foram eutanasiados 10 meses após a administração de LPS. As imagens por microscopia foram tiradas com 1000  $\mu$ m de magnificação.

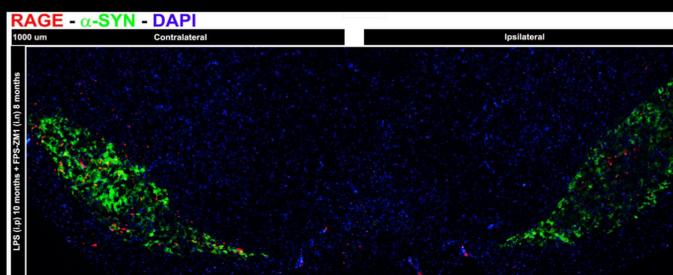


Figura 6: Pós-tratamento com FPS-ZM1 reduziu a marcação para  $\alpha$ -Sinucleína na SN de ratos induzida por LPS. Imagens representativas de imunofluorescência na SN, marcada para  $\alpha$ -SYN (verde), RAGE (vermelho) e DAPI (azul). Os animais foram induzidos com uma injeção de LPS (5 mg/kg, i.p.), e 2 meses após, lhes foram aplicados uma dose de FPS-ZM1 (1 mg/kg i.n.) em um hemisfério cerebral (lado ipsilateral). Os ratos foram eutanasiados 10 meses após a administração de LPS. As imagens por microscopia foram tiradas com 1000  $\mu$ m de magnificação.