



Transplante mitocondrial melhora as respostas locomotoras e bioquímicas medulares após concussões repetidas

Afonso Kopczynski de Carvalho¹ ; Luis Valmor Cruz Portela¹

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

Introdução

Concussões repetidas (CR) associadas a prática esportiva levam ao desenvolvimento da encefalopatia traumática crônica (ETC), cujos mecanismos neurobiológicos ainda não são completamente conhecidos. Frequentemente os atletas que sofrem CR apresentam, além de sintomas neuropsicológicos, uma diminuição da capacidade motora, problemas de equilíbrio, perda de coordenação e de força nos membros, o que sugere uma possível expansão do dano primário no cérebro para a medula espinhal. Entretanto, investigações sobre os potenciais mecanismos que promoveriam a propagação do dano pelos axônios ainda são limitadas. Nós hipotetizamos que a diminuição do suporte bioenergético contribui para progressão do dano cerebral para a medula e, por isso, estratégias para recuperação das demandas energéticas direcionadas para processos de reparo tecidual seriam promissoras. O objetivo primário deste trabalho foi investigar se CR propagam alterações bioenergéticas mitocondriais do cérebro para a medula espinhal, e a partir deste conceito, propor uma terapia inovadora com base no transplante de mitocôndrias.

Método

Foram utilizados camundongos CF1 machos de 90 dias de idade, divididos em grupos: controle (CT), transplante de mitocôndria (MIT), concussão repetida (CR) e CR-MIT, n = 12 por grupo. Os animais sofreram três concussões através de um pistão. O tratamento foi realizado por injeção intratecal na porção distal de 5ul de líquido artificial ou mitocôndrias isoladas (2ug proteína). Testes motores: campo aberto (OF), teste do cilindro (TC), beam walk (BW), e teste de força dos membros superiores (grip strenght, GS); Análises *ex vivo*: painel mitocondrial (respirometria, produção de H₂O₂, potencial de membrana e homeostasia de Ca²⁺); e Imunoconteúdo de proteínas mitocondriais (TOM20 e PGC1α). Todas as análises foram realizadas nos terços proximal (tP) e distal (tD) da medula. Estatística: teste-t de Student, ANOVA de uma ou duas vias, quando necessário, com post-hoc de Tuckey. Foi considerado significativo p < 0,05.

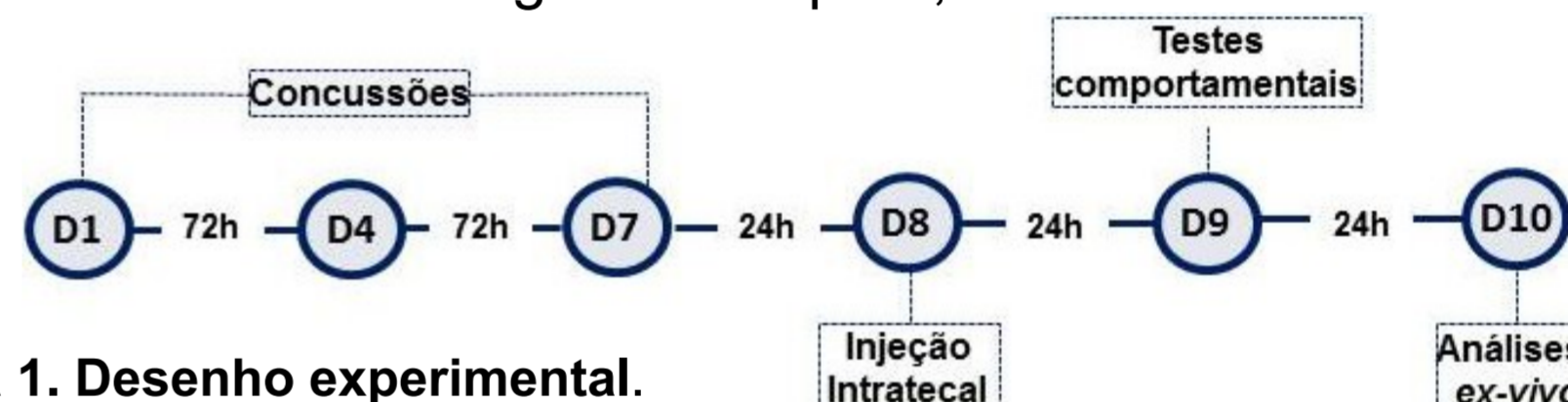


Figura 1. Desenho experimental.

Resultados

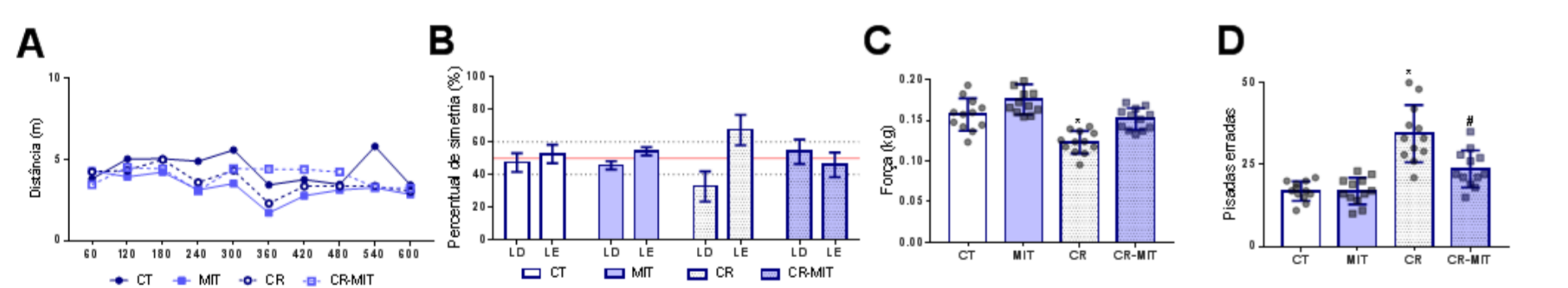


Figura 2. Testes comportamentais. (A) Distância percorrida por minuto no campo aberto; (B) Percentual de simetria no uso das patas dianteiras no teste do cilindro; (C) Força dos membros superiores; (D) Falhas nas passadas no BW. * Indica diferença para o controle, # indica diferença para o grupo CR (p < 0,05).

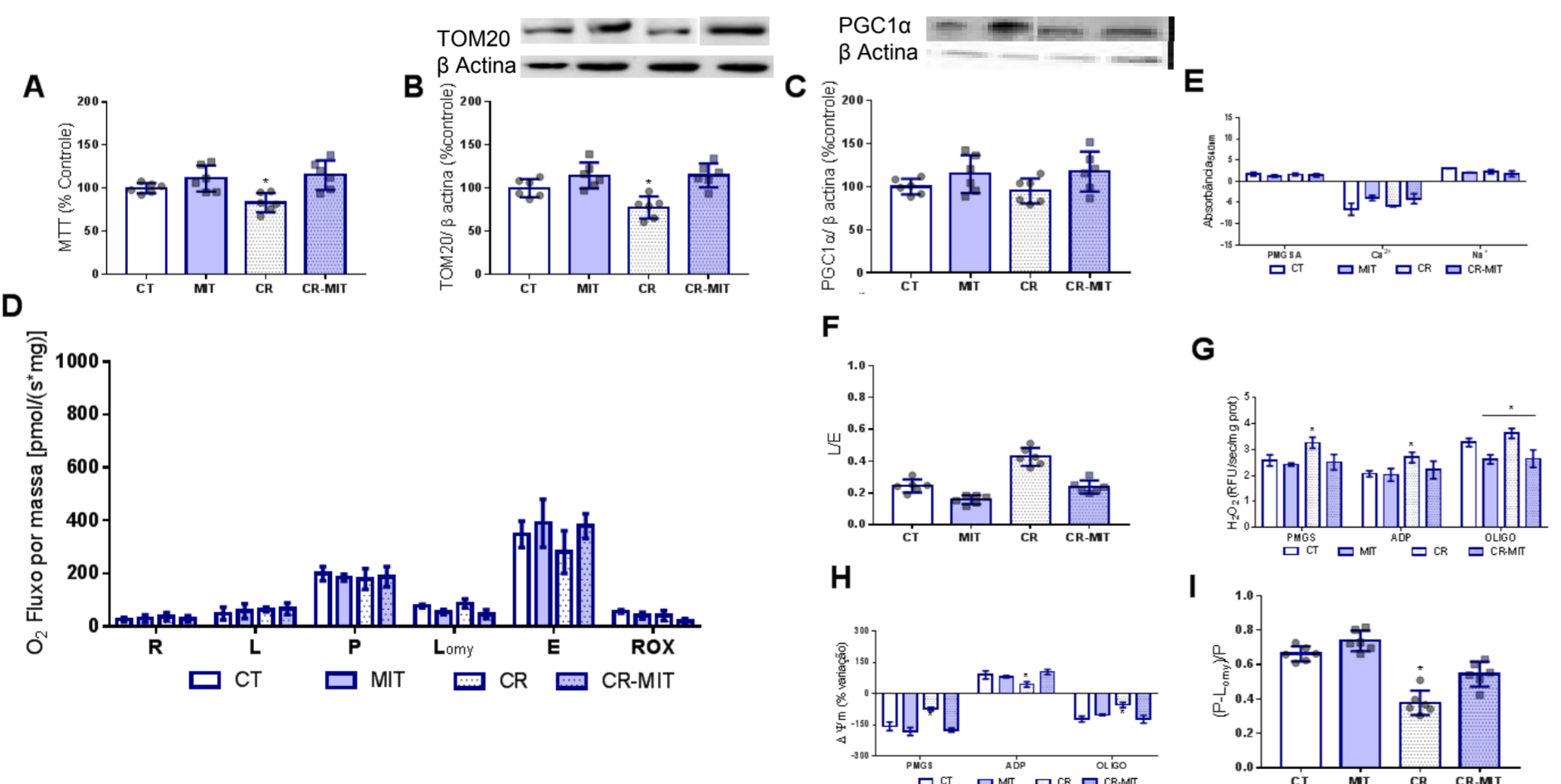


Figura 3. Painel mitocondrial do tP: (A) atividade de desidrogenases mitocondriais; (B) Imunoconteúdo de TOM20; (C) Imunoconteúdo de PGC1α; (D) Fluxo do consumo de oxigênio. (E) Fluxo de cálcio mitocondrial; (F) Extravasamento de prótons; (G) Produção de Peróxido. (H) Variação do potencial de membrana; (I) Eficiência mitocondrial. * Indica diferença para o controle (p < 0,05).

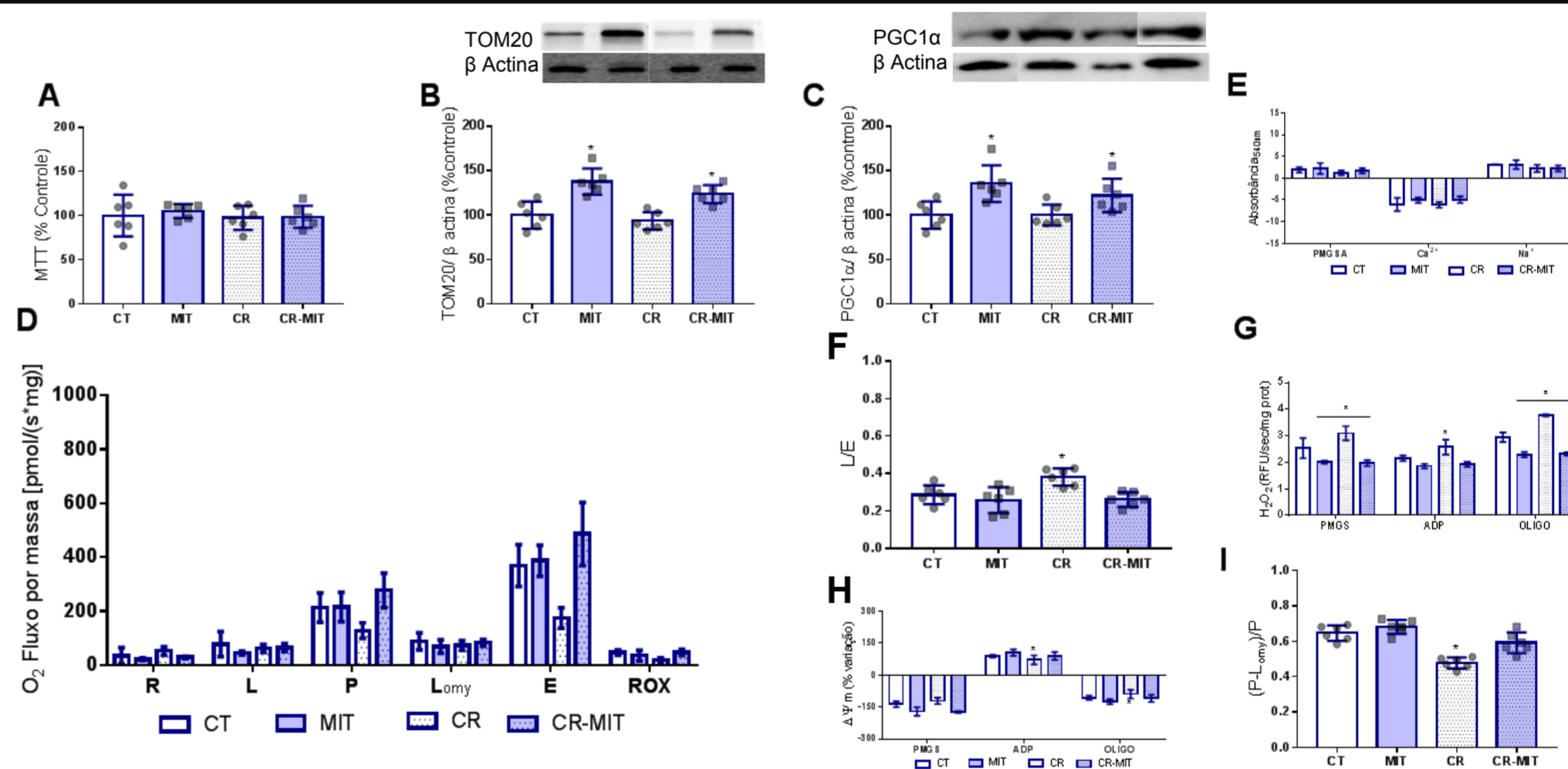


Figura 4. Painel mitocondrial do tD: (A) atividade de desidrogenases mitocondriais; (B) Imunoconteúdo de TOM20; (C) Imunoconteúdo de PGC1α; (D) Fluxo do consumo de oxigênio; (E) Fluxo de cálcio mitocondrial; (F) Extravasamento de prótons. (G) Produção de Peróxido. (H) Variação do potencial de membrana; (I) Eficiência mitocondrial. * indica diferença para o controle (p < 0,05).

Conclusão

CR propagam alterações bioenergéticas mitocondriais ao longo de toda a extensão da medula espinhal o que sugere um mecanismo patofisiológico associado aos prejuízos motores. O transplante mitocondrial, na medula, melhorou o perfil bioenergético e reverteu os prejuízos neurológicos. Estes resultados colocam a mitocôndria como um componente central envolvido na recuperação motora após CR.