

EFEITOS NEUROPROTETORES DE COUMESTROL CONTRA A MORTE CELULAR INDUZIDA POR ISQUEMIA CEREBRAL GLOBAL EM RATOS

Juliana Ellwanger, Cibele Canal Castro, Aline de Souza Pagnussat, Fabrício Simão, Leonardo Crema, Lenir Orlandi, Carlos Alexandre Netto
Laboratório de Isquemia Cerebral e Neuroproteção.
Departamento de Bioquímica - UFRGS

Introdução

Isquemia cerebral global causa morte neuronal seletiva e déficits neurológicos tardios (Zukin et al., 2004). Estudos recentes demonstram que o estradiol previne a ativação de cascatas de sinalização apoptóticas e melhora a perda neuronal induzida pela isquemia global (Jover et al., 2002). O composto coumestrol tem ganhado muita atenção e interesse durante os últimos anos devido a sua atividade estrogênica e por ser um potente isoflavonóide, com alta afinidade por receptores $ER\alpha$ e $ER\beta$, comparáveis com o estradiol (Whitten et al., 2002). Atualmente há um crescente interesse quanto aos processos moleculares e farmacológicos que esses compostos desencadeiam nas células neuronais (Lee et al., 2005), especialmente se tiverem algum efeito benéfico em relação à neuroproteção.

Objetivo

Testar a hipótese de que se o composto coumestrol poderia ter uma ação neuroprotetora pré e pós-isquemia e se este composto pode ser uma possível alternativa para o tratamento, tanto preventivo como terapêutico, para a isquemia global.

Metodologia

Ratas fêmeas adultas foram ovariectomizadas sete dias antes da cirurgia de isquemia cerebral global (oclusão de quarto vasos) ou à cirurgia-controle. Coumestrol, na dose de 20ug/ul, ou veículo, foi administrado intracerebroventricular (icv) 1h pré isquemia ou imediatamente pós isquemia (0h).

Resultados

A análise histológica demonstrou uma diferença significativa entre o grupo isquemia e o grupo controle quanto ao número de células sobreviventes em CA1. Houve diferença significativa igualmente entre o grupo coumestrol e o grupo isquemia para ambos os experimentos ($p<0,001$).

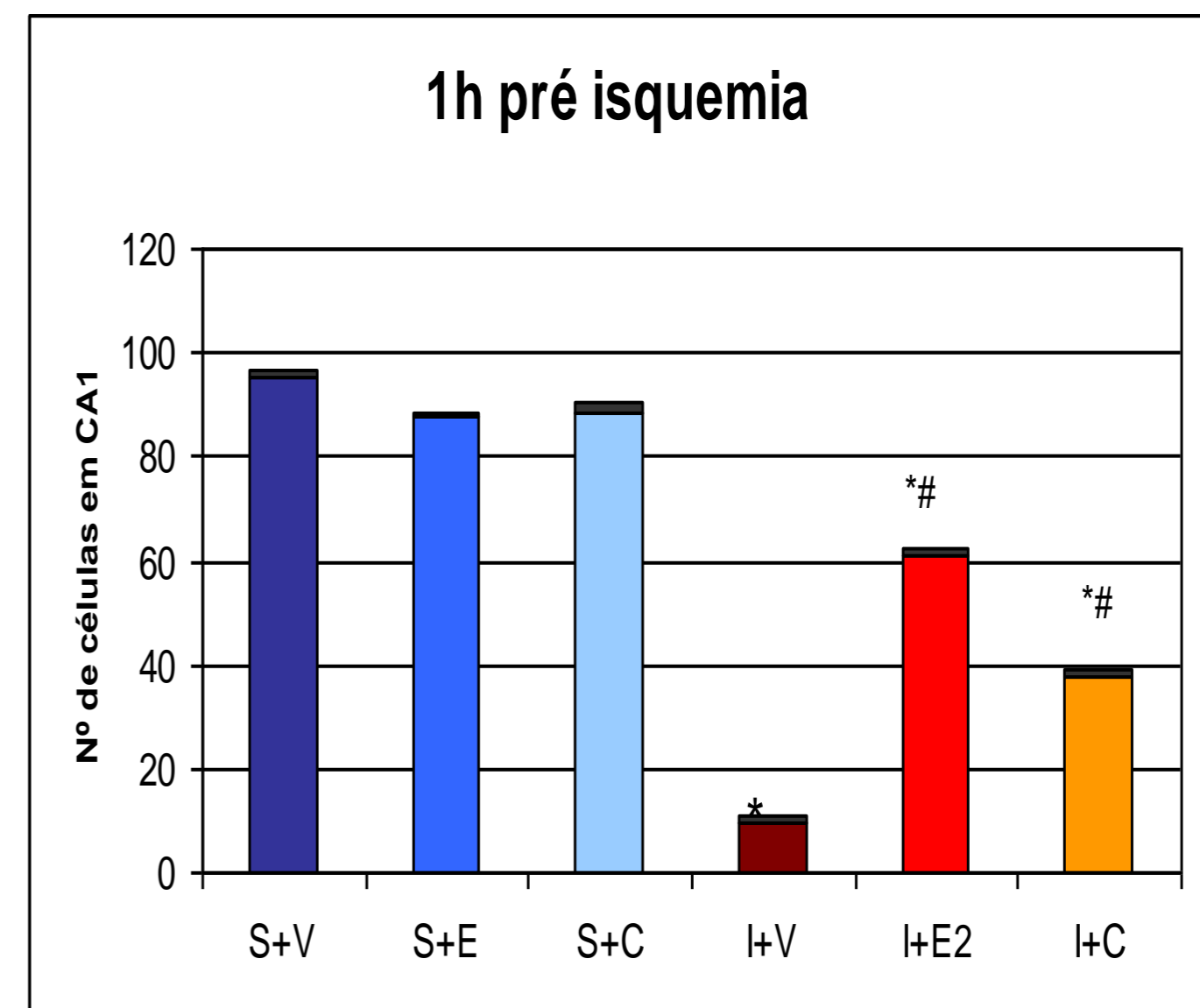


Fig. 1. Houve diferença significativa entre o grupo controle e o grupo isquemia e, igualmente, entre o grupo coumestrol e o grupo isquemia. ($p<0,001$).

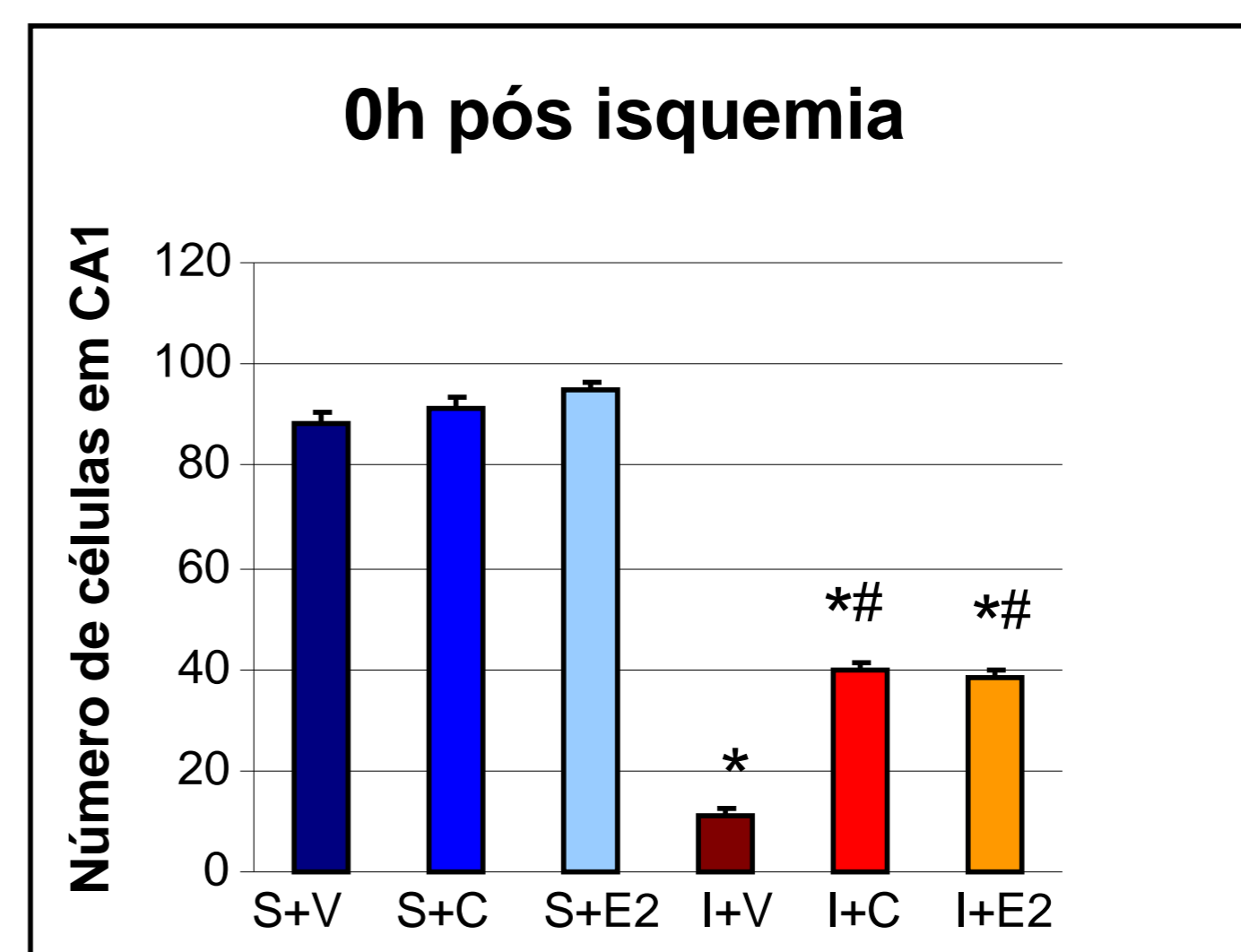


Fig. 2. Houve diferença significativa entre o grupo controle e o grupo isquemia e, igualmente, entre o grupo coumestrol e o grupo isquemia. ($p<0,001$).

Discussão e Perspectivas

Esses resultados demonstraram que a administração de coumestrol promoveu neuroproteção em CA1 induzida pelo insulto isquêmico global de 10 minutos, tanto pré quanto pós isquemia. Como coumestrol tem afinidade pelo receptor $ER\beta$ tanto quanto o estradiol, pode-se sugerir que coumestrol poderia ter agido por essa via, já que o receptor $ER\beta$ está associado com vias de sinalizações ligadas à neuroproteção. Esses resultados são consistentes com resultados já publicados e sugerem que coumestrol possa ser uma possível alternativa de tratamento contra isquemia cerebral global.