

318

ENVOLVIMENTO DA PROTEÍNA CINASE B (AKT) E DA FOSFATASE DA PROTEÍNA PI3-K (PTEN) NA NEUROTOXICIDADE PROVOCADA PELO PEPTÍDEO AB25-35 EM CULTURA ORGANOTÍPICA DE HIPOCAMPO DE RATOS.

Juliana Bender Hoppe, Melissa Nassif, Katiane Santin, Rudimar Luiz Frozza, Ana Paula Horn, Lauren Zamin, Fabrício Simão, Daniéli Gerhardt, Christianne Gazzana Salbego (orient.) (UFRGS).

A Doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa caracterizada por um progressivo declínio na função mental e memória do paciente. Acredita-se que a secreção anormal do peptídeo β amilóide ($A\beta$), principal componente das placas senis, dê início ao processo. Este trabalho teve como objetivo verificar a neurotoxicidade induzida pelo peptídeo $A\beta_{25-35}$ e investigar um possível mecanismo envolvido com a morte celular através da quantificação de alterações na fosforilação da proteína Akt, componente da via de sinalização celular PI3-K a qual está envolvida no processo de sobrevivência celular, e no imunocontéudo da proteína PTEN, uma das principais reguladoras negativas desta via. Culturas organotípicas de hipocampo de ratos Wistar machos de 6-8 dias, cultivadas por 11 dias, foram tratadas com o peptídeo $A\beta_{25-35}$ na concentração de $25\mu\text{M}$, durante 1, 3, 6, 12, 24 e 48 horas. A morte celular foi avaliada pela medida da incorporação do corante iodeto de propídeo (IP), o qual é excluído de células saudáveis. Após a captura das imagens para quantificação da morte celular, as fatias foram solubilizadas, as proteínas separadas por eletroforese e imunoquantificadas por Western Blotting com o uso de anticorpos específicos. Os resultados mostraram que o peptídeo $A\beta_{25-35}$ induziu a morte celular significativa, em torno de 15% do hipocampo, quando exposto ao tecido pelo tempo de 48h. Com relação ao mecanismo, observamos um aumento da fosforilação/ativação da Akt após 6h de tratamento, seguida de uma diminuição desta fosforilação a partir de 12h, mantendo-se por 24h e 48h de tratamento, sugerindo uma inibição desta via. Foi observado um aumento no imunocontéudo da PTEN após 24 e 48h de exposição ao peptídeo e este parece ser tempo-dependente. Estes resultados sugerem que o $A\beta_{25-35}$ pode exercer sua toxicidade através da diminuição da atividade da Akt, possivelmente através da PTEN, regulador negativo da via de sobrevivência celular PI3-K/Akt. (PIBIC).