

Vítor R. Torrez, Eduardo R. Zimmer, Eduardo Kalinine, Clarissa B. Haas, Marina Augustin, Alexandre P. Muller, Diogo O. Souza, Luis Valmor Portela.

ICBS, Departamento de Bioquímica, UFRGS - Porto Alegre/RS.

vitortorrez@gmail.com

## INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida da população e o estilo de vida ocidental têm contribuído para o aumento da prevalência de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer (DA). A DA é uma doença cerebral progressiva que resulta em prejuízos na memória, raciocínio, aprendizado e alterações de personalidade, podendo ser causa de uma disfunção cognitiva global. Entre as principais características neuropatológicas associadas à DA está a presença de placas senis, emaranhados neurofibrilares, hiperfosforilação da proteína Tau e astrogliose em regiões do cérebro responsáveis por memória e aprendizado. A administração intracerebral de ácido ocadáico (AO), um potente inibidor da proteína fosfatase 2 (PP2A), tem sido muito utilizada como um modelo de neurodegeneração, pois causa alterações morfológicas e funcionais similares à DA.

## OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi estabelecer um modelo animal similar à doença de Alzheimer a partir de uma única administração intrahipocampal (i.h.) de ácido ocadáico em ratos.

## MATERIAL E MÉTODOS

Ratos Wistar machos de 4-5 meses (n=24) foram divididos em dois grupos: controle (CO) e ácido ocadáico (AO). Os animais receberam uma infusão de AO (100 ng) ou salina (NaCl 0,9%) no hipocampo direito. Para avaliar alterações comportamentais, utilizamos o teste do campo aberto (locomoção espontânea e atividade exploratória) e o labirinto aquático de Morris (memória espacial). Para análise dos efeitos neuroquímicos do AO, fizemos CLAE para medir os níveis de glutamato no LCR, western blot da proteína TAU fosforilada em homogenato de hipocampo e imunohistoquímica em fatias de hipocampo para analisar reatividade Glial utilizamos a marcação astrocitária com proteína fibrilar ácida glial (GFAP).

## RESULTADOS

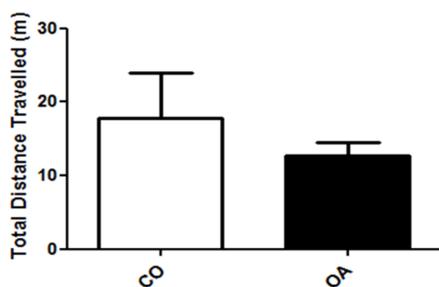


Fig.1: Campo Aberto: nenhuma diferença na locomoção espontânea (p=0.064)

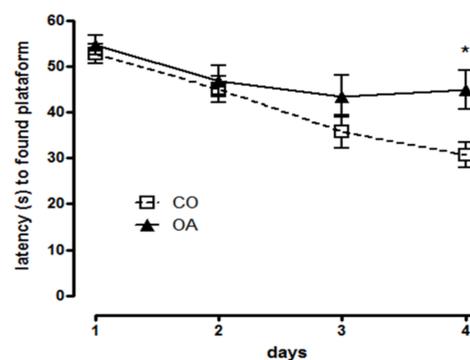


Fig.2: Labirinto Aquático de Morris: AO causou um prejuízo na fase de aquisição (\*p=0.0318)

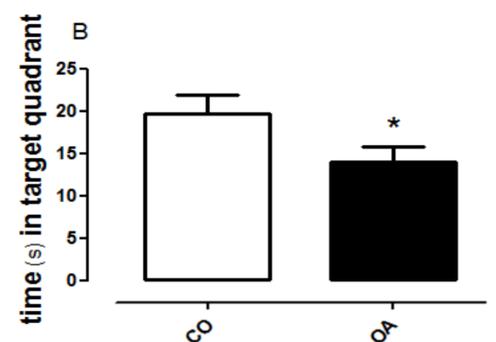


Fig.3: Labirinto Aquático de Morris: AO causou um prejuízo na fase de retenção da memória (\*p=0.0412)

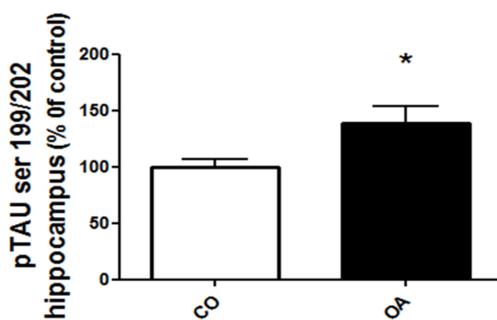


Fig.4: Western Blot da pTau: AO aumentou o imunocnteúdo de TAU fosforilada no hipocampo (\*p=0.0291)

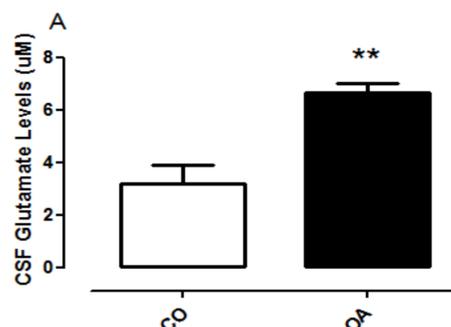


Fig.5: Níveis de glutamato no LCR: AO casou um aumento nos níveis líquóricos de glutamato (\*\*p=0.003)

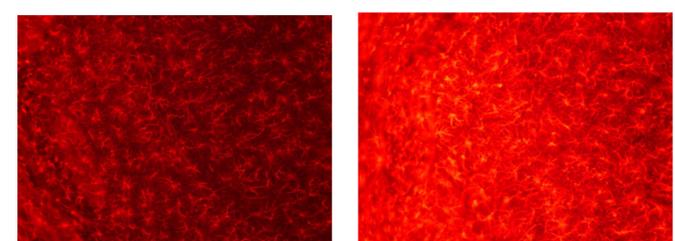


Fig.6: Fluorescência da GFAP: AO causou um aumento na reatividade astrocitária na região CA1 do hipocampo (\*p=0.0298)

## MODELO EXPERIMENTAL



## DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Os resultados mostraram que a administração de AO causa alterações comportamentais e neuroquímicas similares às apresentadas por pacientes com DA e parece ser um bom modelo para estudar os efeitos desta doença no sistema nervoso central e estratégias terapêuticas.