

# EFEITOS DO ÁCIDO QUINOLÍNICO SOBRE O CITOESQUELETO DE ASTRÓCITOS ESTRIATAIS DE RATOS

Fernanda Ferreira, Regina Pessoa-Pureur

Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

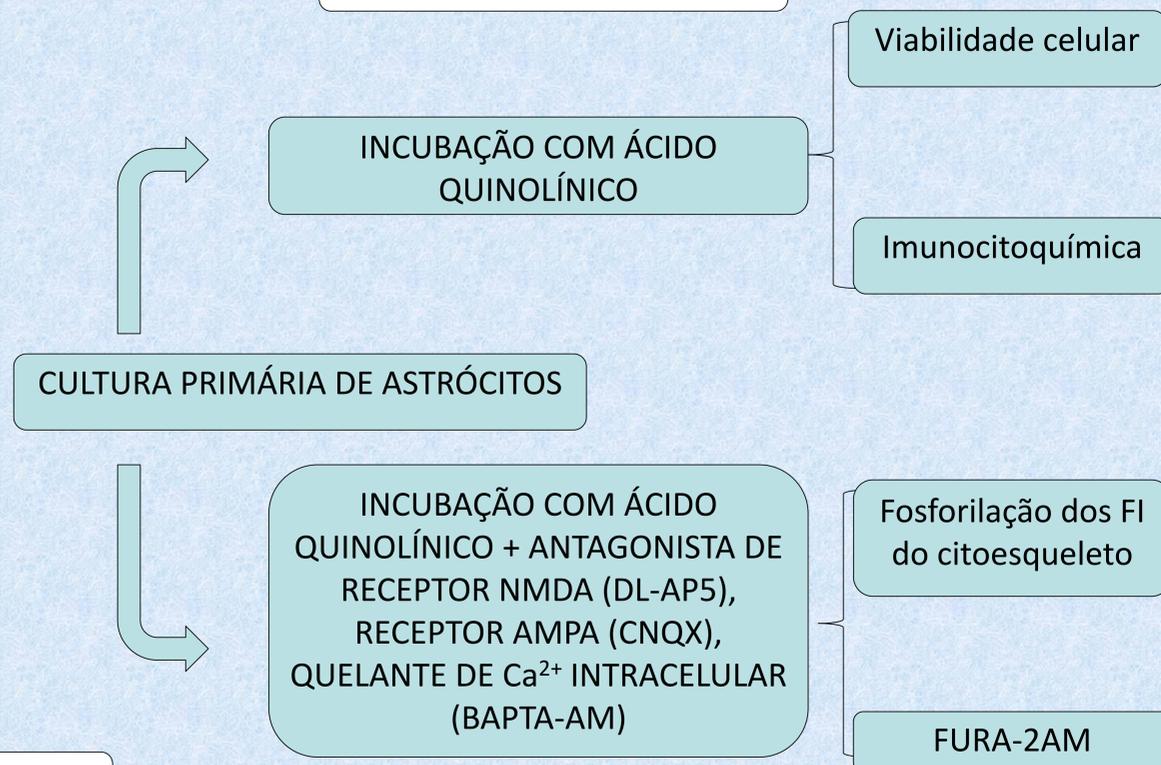
## INTRODUÇÃO

A via das quinureninas produz diversos metabólitos neuroativos e sua desregulação está associada à doenças neurodegenerativas. Dentre os metabólitos produzidos por essa via, o mais importante é o ácido quinolínico (QUIN), que é produzido pela infiltração de macrófagos e microglia, sendo considerado uma excitotoxina endógena cerebral.

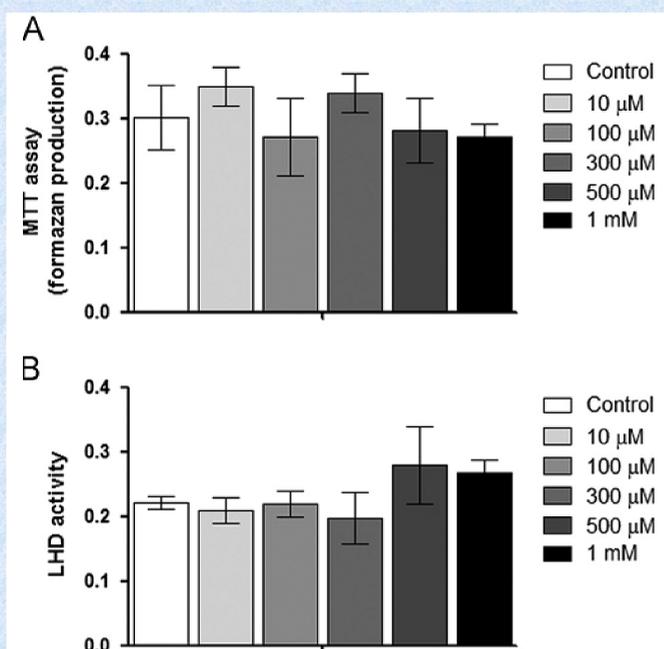
Os astrócitos são células envolvidas numa vasta gama de patologias do SNC, incluindo neurodegeneração. A proteína glial fibrilar ácida (GFAP) é o principal filamento intermediário (FI) expresso em astrócitos, responsável por uma variedade de funções astrocitárias, como motilidade, proliferação celular, e mecanismos de lesão/proteção. Por suas várias funções na célula, os componentes do citoesqueleto estão entre os principais alvos modificados em resposta à sinais extracelulares, estando suscetíveis a alterações nos mecanismos responsáveis pela sua homeostase, sendo o principal deles, a fosforilação.

Considerando o papel da remodelação do citoesqueleto e a relevância da plasticidade dos astrócitos em diversas patologias que afetam o SNC, o objetivo desse trabalho foi estudar os efeitos do QUIN sobre o citoesqueleto de astrócitos primários.

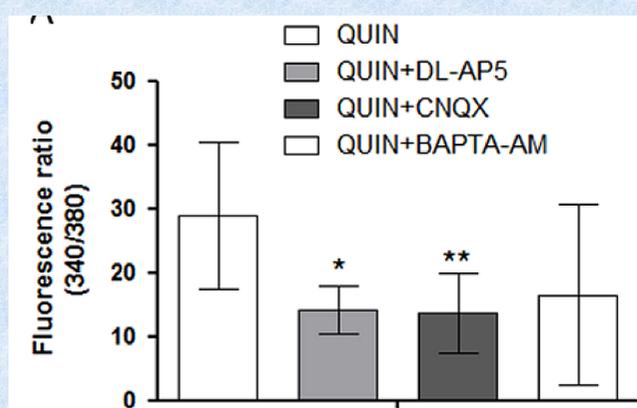
## MATERIAIS E MÉTODOS



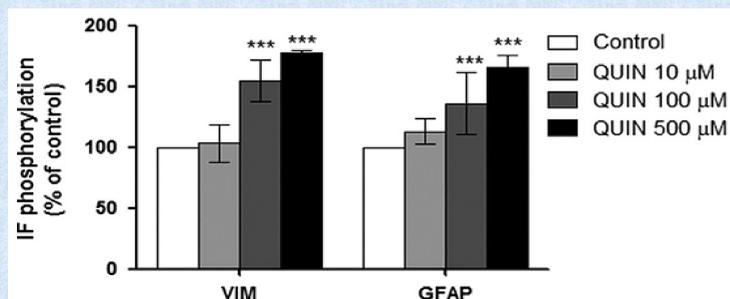
## RESULTADOS



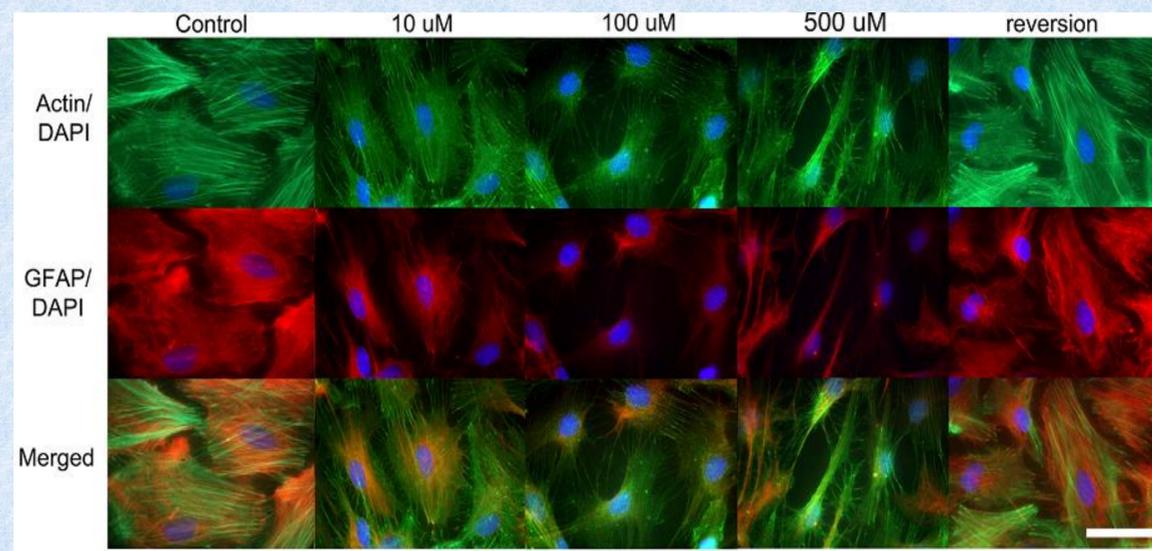
Efeitos do QUIN sobre a viabilidade de astrócitos estriatais em cultura. As células foram tratadas com QUIN em diferentes concentrações (10 μM - 1 M) por 24 horas. (A) Análise da viabilidade através do teste de MTT. (B) Análise da viabilidade através da atividade da enzima lactato desidrogenase no meio. Os dados foram analisados estatisticamente por ANOVA de uma via.



Representação dos picos de influxo de  $Ca^{2+}$  citosólico obtidos após a adição de QUIN, na presença ou ausência de antagonistas glutamatérgicos (DL-AP5 e CNQX) ou BAPTA-AM. Dados são expressos como uma porcentagem da fluorescência normalizada da linha de base e apresentados como média  $\pm$  DP de três experimentos independentes.



Efeitos do QUIN sobre a fosforilação de GFAP e vimentina na fração citoesquelética dos astrócitos estriatais em cultura. Os dados são reportados como média  $\pm$  desvio padrão de quatro experimentos diferentes e expressos como porcentagem dos controles. Diferenças estatisticamente significativas dos controles, conforme determinado por ANOVA de uma via seguido de Tukey-Kramer são indicadas: \*\*\* $p < 0.001$  comparado com o controle.



Imagens representativas das células tratadas com QUIN marcadas com faloidina, anticorpo anti-GFAP e DAPI. As células tratadas com QUIN foram coradas para actina e GFAP 24 horas após a remoção do QUIN, demonstrando a reversão do efeito do mesmo. Escala = 50 μm

## CONCLUSÃO

Os resultados demonstram que o QUIN causa hiperfosforilação dos FI de astrócitos e um aumento dos níveis de  $Ca^{2+}$  intracelular, reforçando a importância dos mecanismos glutamatérgicos no dano causado pelo QUIN ao SNC. O estudo propõe que a desregulação do sistema fosforilante associado ao citoesqueleto de astrócitos pode implicar no remodelamento da morfologia astrocitária, contribuindo para a toxicidade causada pelo QUIN. Este estudo contribui para o entendimento dos efeitos deletérios causados pelo QUIN nas desordens neurodegenerativas.