



<b>Evento</b>	Salão UFRGS 2014: SIC - XXVI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
<b>Ano</b>	2014
<b>Local</b>	Porto Alegre
<b>Título</b>	Efeitos do ácido quinolínico sobre o citoesqueleto de astrócitos estriatais de ratos
<b>Autor</b>	FERNANDA SILVA FERREIRA
<b>Orientador</b>	REGINA PESSOA PUREUR

A rota das kinureninas é a maior via de metabolização do triptofano e produz diversos intermediários neuroativos, sendo que a desregulação desta rota está associada com muitas condições neurodegenerativas. Dentre os metabólitos produzidos pela via, o ácido quinolínico (QUIN) é conhecido por suas propriedades neuroativas. O QUIN é um antagonista de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) envolvido em diversas doenças neurodegenerativas, em especial a doença de Huntington (DH). Os astrócitos são células multifuncionais com papel essencial no controle da homeostase cerebral, processamento de informações e produção de respostas a insultos ao SNC. Alterações da funcionalidade das células gliais, incluindo mudanças na sua morfologia e atividade proliferativa, são um achado comum em neuropatologias. A proteína glial fibrilar ácida (GFAP) e a vimentina (Vim) são os filamentos intermediários (FI) específicos do citoesqueleto de astrócitos e participam de complexas vias de sinalização que regulam a atividade e função astrocitária, sendo que suas subunidades são reguladas por fosforilação. O citoesqueleto de actina é considerado um dos reguladores-chave da sobrevivência ou morte celular. Alterações no citoesqueleto de actina em resposta a sinais celulares podem ocasionar complicações relevantes em diversas funções astrocíticas. Considerando o importante papel do remodelamento do citoesqueleto e da plasticidade astrocitária em diversas patologias que afetam o SNC, o objetivo do estudo foi avaliar os efeitos do QUIN sobre o citoesqueleto de astrócitos primários, com ênfase nos mecanismos glutamatérgicos e níveis de  $Ca^{2+}$  na fosforilação da GFAP e Vim e sua relação com o remodelamento do citoesqueleto de actina. Astrócitos estriatais de ratos obtidos de cultura primária foram incubados com concentrações crescentes de QUIN (10 -1000  $\mu$ M) e/ou antagonista de receptor NMDA (DL-AP5), receptor AMPA (CNQX) e quelante de  $Ca^{2+}$  intracelular (BAPTA-AM). Após 24 horas, as células foram incubadas com o traçador radioativo  $^{32}P$ -ortofosfato de sódio. A fração citoesquelética foi obtida, as proteínas fosforiladas foram analisadas por SDS-PAGE e a densidade óptica foi quantificada. A viabilidade celular foi medida através do teste de brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio e da atividade da lactato desidrogenase. A análise morfológica foi feita usando a técnica de imunocitofluorescência, e a medida de  $Ca^{2+}$  intracelular foi feita utilizando o teste com FURA-2AM. Os resultados mostraram que o QUIN causou hiperfosforilação dos FI astrogliais e aumento dos níveis de  $Ca^{2+}$  intracelulares através de receptores NMDA e AMPA, reforçando a importância dos mecanismos glutamatérgicos no dano ao SNC causado pelo QUIN. Além disso, houve reorganização da rede citoesquelética suportando as alterações morfológicas observadas. Estes resultados indicam que QUIN 100  $\mu$ M desencadeia vias de sinalização e ondas de  $Ca^{2+}$  a partir dos receptores glutamatérgicos capazes de causar hiperfosforilação das proteínas do citoesqueleto estudadas. Por outro lado, este desequilíbrio pode estar implicado no remodelamento do citoesqueleto de actina, pois a reorganização da actina é controlada por proteínas associadas, as quais são alvo das cascatas de fosforilação. Nós propomos que o rompimento do equilíbrio do citoesqueleto pode ser um dos mecanismos implicados na toxicidade do QUIN sobre astrócitos em cultura.

Apoio financeiro: CNPq, FAPERGS, UFRGS