

INTRODUÇÃO

O envelhecimento causa o declínio em diversas funções celulares, o que pode ser atribuído parcialmente ao acúmulo de macromoléculas e organelas disfuncionais. No cérebro, este acúmulo pode resultar em neurodegeneração e prejuízos cognitivos. O principal mecanismo celular envolvido com degradação intracelular de macromoléculas e organelas disfuncionais é a macroautofagia (ATG). Sabe-se que o aumento da ATG se reflete no aumento da expectativa de vida, enquanto em contrapartida, o envelhecimento inibe a ATG. Assim, pode se dizer que existe uma relação mecânica entre ATG e envelhecimento cerebral. Neste contexto, o uso de anabolizantes androgênicos esteroides (EAA), como o Decanoato de Nandrolona (ND), está relacionado a um aumento das proteínas relacionadas ao eixo mTOR/AKT de regulação da ATG e da proteína AMPK. Atualmente, a suplementação com EAA tem sido proposta para minimizar as perdas celulares e funcionais causadas pelo envelhecimento. Neste estudo, investigamos a influência de ND no perfil de ATG no cérebro de camundongos velhos; mais especificamente nas via mTOR/AKT, bem como nas vias mTOR independentes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais: Camundongos CF1 machos de 3 e 18 meses divididos em 3 grupos de tratamento (n=6 animais por grupo).

Tratamento: Os animais idosos foram submetidos a injeções diárias de Decanoato de Nandrolona (15 mg/kg) ou veículo oleoso via subcutânea, enquanto os animais jovens foram submetidos apenas à administração de veículo oleoso.

Avaliação Neuroquímica: Após a farmacoterapia, os animais foram submetidos a eutanásia e amostras de hipotálamo foram dissecadas. Posteriormente as amostras foram submetidas à técnica de Western Blotting. Todas as amostras foram quantificadas utilizando o software ImageJ, sendo analisadas em valores percentuais em relação ao controle (jovens) e os valores normalizados pelo imunocônteuído de β -Actina.

RESULTADOS

Fig. 1

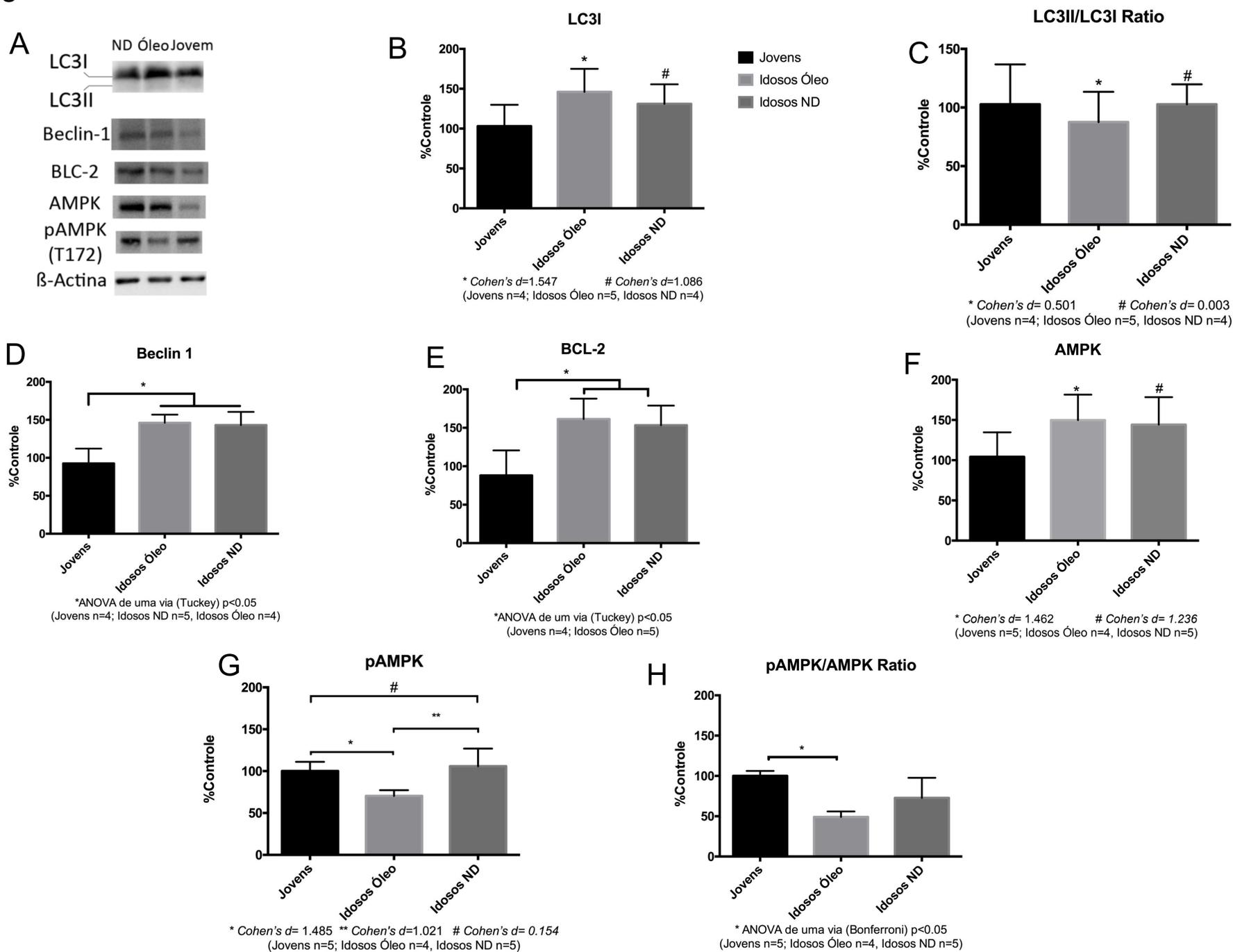


Figura 1: (A) Imagem representativa do imunocônteuído das proteínas LC3I e LC3II, Beclin-1, BCL-2, AMPK e pAMPK(Thr172) hipotálâmicas quantificadas pela técnica de Western Blotting. (B) Representação gráfica do imunocônteuído de LC3I. (C) Representação gráfica da relação de imunocônteuído de LC3II em relação a LC3I. (D) Representação gráfica do imunocônteuído de Beclin-1. (E) Representação gráfica do imunocônteuído de BCL-2. (F) Representação gráfica do imunocônteuído de AMPK. (G) Representação gráfica do imunocônteuído de pAMPK(Thr172). (H) Representação gráfica da relação de imunocônteuído de pAMPK(Thr172) em relação a AMPK. Todos os valores estão expressos em valores percentuais em relação ao controle, normalizados pelo imunocônteuído de β -actina.

DISCUSSÃO

Aumentos nos níveis de LC3I hipotálâmicos, associados à diminuição na relação LC3II/LC3I podem indicar uma diminuição do fluxo autofágico nos animais velhos, possivelmente relacionada ao processo de formação dos autofagossomas. O ND reverteu estes efeitos de forma independente de Beclin-1, evidenciado pela manutenção dos níveis hipotálâmicos de Beclin-1 e BCL-2 entre os animais velhos. Pôde-se observar que o ND induziu um aumento na relação pAMPK/AMPK. Nossos resultados indicam que o envelhecimento causou uma inibição de ATG e o ND reverteu esta inibição de maneira independente de Beclin-1. O aumento na ativação de AMPK (relação pAMPK/AMPK) causa diretamente um aumento de ATG, bem como diminui a atividade da via mTOR/AKT, resultando assim, em um efeito pró-autofágico sinérgico. Este efeito pode ser atribuído à suplementação dos animais velhos com ND. Mais estudos são necessários para avançar nos mecanismos moleculares associados aos efeitos do ND no fluxo autofágico de camundongos envelhecidos.