

AO 1512

Inibição da proteína fosfatase 2A mimetiza alterações típicas da Doença de Alzheimer

Juliana Dias de Mello; Vitor R. Torrez; Eduardo Kalinine; Marina C. Augustin; Kamila Cagliari Zenki; Adriano Martimbianco de Assis; Alexandre P. Muller; Diogo O. Souza; Luis Valmor Cruz Portela; Eduardo R. Zimmer - UFRGS

A hiperfosforilação da proteína tau é uma característica clássica da doença de Alzheimer (DA). A proteína fosfatase 2A (PP2A) é responsável por mais de 70% da atividade fosfatase que mantém os sítios da proteína tau em seu estado de fosforilação fisiológico. Evidências neuropatológicas demonstram que a diminuição da atividade da PP2A é comumente observada no cérebro de indivíduos portadores da DA. Neste trabalho, investigamos os efeitos da administração intracerebroventricular de diferentes concentrações de um inibidor da PP2A, o ácido ocadáico (OKA 25, 50, 100 e 200 ng), e avaliamos a função cognitiva e os níveis de fosforilação da proteína tau. Nossos resultados demonstram que animais infundidos com OKA nas doses de 50, 100 e 200 ng tem uma performance inferior no labirinto aquático de Morris ($p < 0.05$, ANOVA de duas vias de medidas repetidas). Além disso, OKA induz hiperfosforilação da proteína tau no hipocampo nos sítios de fosforilação 396 e 199/202 ($p < 0.05$, ANOVA de uma via). Ademais, a queda de performance da memória espacial no labirinto aquático de Morris se correlacionou positivamente com os níveis de fosforilação da proteína tau ($p < 0.05$, correlação de Pearson). Finalmente, nosso estudo demonstrou que a inibição progressiva da PP2A está associada ao grau de alterações comportamentais e neuroquímicas semelhantes àquelas encontradas na DA e sugere o modelo do OKA como uma ferramenta experimental útil no entendimento da DA. Unitermos: Doença de Alzheimer; Ácido ocadáico; Proteína fosfatase 2A