

A memória imunológica inata aumenta a suscetibilidade à patologia tipo doença de Alzheimer em ratos sobreviventes de sepse.

http://146.164.63.47/alexandria_wp/artigos/

Publicado em 16 de setembro de 2021.

Os sobreviventes de sepse apresentam deficiências cognitivas de longo prazo, incluindo alterações na memória e nas funções motoras. Evidências sugerem que esta inflamação sistêmica contribui para a progressão da doença de Alzheimer (DA), mas os mecanismos envolvidos nesse processo ainda não são claros. Neste trabalho, é demonstrado que a sepse causa uma memória imune inata de longa duração no cérebro de camundongos, levando a um aumento da suscetibilidade aos oligômeros A β (A β O), neurotoxinas centrais encontradas na DA, e, conseqüentemente, induzindo ao prejuízo cognitivo.

Innate immune memory mediates increased susceptibility to Alzheimer's disease-like pathology in sepsis surviving mice Virginia L. De Sousa, Suzana B. Araújo, Leticia M. Antonio, Mariana Silva-Queiroz, Lilian C. Colodeti, Carolina Soares, Fernanda Barros-Aragão, Hannah P. Mota-Araujo, Vinícius S. Alves, Robson Coutinho-Silva, Luiz Eduardo B. Savio, Sergio T. Ferreira, Robson Da Costa, Julia R. Clarke, Claudia P. Figueiredo. *Brain, Behavior and Immunity*, 95, 287-298 (2021).

Resenha:

A sepse é uma síndrome inflamatória complexa que resulta da resposta imune desregulada do hospedeiro a uma infecção. Esta induz um quadro de imunossupressão pós-infecção, levando pacientes a uma maior suscetibilidade a infecções secundárias. Estudos recentes sugerem que estas inflamações sistêmicas associadas à sepse podem induzir a progressão da Doença de Alzheimer (DA); entretanto, como esta afeta o sistema nervoso central acelerando a progressão da demência ainda é um mecanismo mal compreendido. No presente estudo, a hipótese que a sepse causa uma memória imune inata de longa duração no cérebro, induzindo, assim, um aumento dos oligômeros A β (A β O), principais neurotoxinas encontradas em cérebros com DA, foi abordada.

A sepse foi induzida em camundongos pela técnica de ligadura cecal e punção (CLP). Infusões intracerebroventricular de oligômeros de peptídeo β -amiloide foram ministradas após 45 dias do procedimento. Testes comportamentais foram realizados, assim como análises do transcriptoma por qPCR e estudo da imunohistoquímica.

Os resultados mostraram que camundongos que sobrevivem à sepse apresentam maior suscetibilidade ao comprometimento cognitivo induzido por A β O. Entretanto, esses efeitos

parecem ser específicos na formação de memória, visto que as habilidades de locomoção, comportamento exploratório ou motivação para a exploração de objetos se mantiveram inalterados. Os efeitos eram reversíveis, uma vez que a função cognitiva e os níveis hipocampais de moléculas sinalizadoras foram restaurados aos níveis basais 45 dias após o CLP.

Além disso, camundongos que sobreviveram ao quadro de sepse induzida mostraram maior suscetibilidade à perda de sinapses induzida por injeção de A β O. Apresentaram também uma alta ativação microglial e resposta de citocina amplificada no hipocampo após a aplicação de A β O mesmo em baixas doses.

A poda dos terminais sinápticos pela microglia é um mecanismo importante relacionado à perda de sinapses em disfunções cognitivas. Assim, foi levantada a hipótese de que as células microgliais desempenham um papel no dano sináptico e cognitivo induzido por A β O em camundongos que sobrevivem à sepse. Foi encontrado um aumento do número de terminais pré-sinápticos dentro das células positivas para Iba-1, assim como uma resposta excessiva das células microgliais às baixas quantidades de A β O nos cérebros de camundongos pós-sepse. Infere-se, portanto, que a ativação microglial é a base do mecanismo responsável pelo comprometimento cognitivo e dano de sinapse em camundongos sobreviventes à sepse expostos a A β O.

Os resultados obtidos neste trabalho corroboram estudos clínicos que sugerem que o déficit cognitivo em sobreviventes da sepse pode estar ligado à ruptura homeostática induzida pela inflamação sistêmica. A neuroinflamação leva a uma superexpressão da proteína precursora de amiloide e/ou reduz a depuração de A β , promovendo seu acúmulo no cérebro. Conclui-se que o mecanismo da ativação da microglia é crucial para o comprometimento da memória induzido por agressões neurotóxicas no cérebro de camundongos sobreviventes à sepse, fortalecendo o importante papel das células microgliais no comprometimento cognitivo induzido por condições neuroinflamatórias e em quadros de doenças neurodegenerativas.

Você pode ler o artigo “Innate immune memory mediates increased susceptibility to Alzheimer’s disease-like pathology in sepsis surviving mice” em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159121001586?via%3Dihub>

Referência Bibliográfica

SOUSA, Virginia L. de; ARAÚJO, Suzana B.; ANTONIO, Leticia M.; *et al.* Innate immune memory mediates increased susceptibility to Alzheimer’s disease-like pathology in sepsis surviving mice. *Brain, Behavior and Immunity*, 95: 287-298, 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2021.04.001>.

Por João Victor Meirelles Leite
Graduando do curso de Química com Atribuições Tecnológicas da UFRJ