ESPAÇO ALEXANDRIA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Correção de defeitos eIF2-dependentes na síntese proteica cerebral, na plasticidade sináptica e na memória em modelos de Doença de Alzheimer em ratos.

http://www.espacoalexandria.ufrj.br

Publicado em 30 de maio de 2022.

A síntese de proteínas neuronais é essencial para a consolidação da memória de longo prazo, e sua desregulação está associada à Doença de Alzheimer (DA). A resposta integrada ao estresse celular (ISR) acarreta inibição transcricional, afetando as ferramentas traducionais destas proteínas. Neste trabalho, o tecido cerebral post mortem de pacientes com DA apresentou defeitos em componentes chave do complexo de iniciação da tradução. A administração sistêmica do composto ISRIB, que bloqueia a ISR, resgatou a síntese de proteínas no hipocampo, além de medidas de plasticidade sináptica e de desempenho no comportamento associado à memória. Assim, espera-se que atenuando a ISR e a sua cascata de fosforilações, pode-se retardar o declínio cognitivo em pacientes com DA.

Oliveira, M. M., Lourenco, M. V., Longo, F., Kasica, N. P., Yang, W., Ureta, G., Ferreira, S. T. (2021). *Correction of eIF2-dependent defects in brain protein synthesis, synaptic plasticity, and memory in mouse models of Alzheimer's disease. Science Signaling, 14(668), eabc5429.* DOI:10.1126/scisignal.abc5429.

Resenha:

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma de demência mais abundante no mundo. Apesar dos progressos na elucidação de sua patogênese, ainda urge a necessidade de se desenvolver terapêuticas capazes de prevenir ou bloquear o progressivo deterioramento cognitivo associado a esta doença.

A síntese proteica apresenta um papel chave em mecanismos comumente comprometidos em pacientes com DA como, por exemplo, a plasticidade sináptica e o desenvolvimento de memória a longo prazo. Além disso, diversas evidências recentes implicam a super-expressão da Resposta Integrada ao Estresse (ISR) – ferramenta biológica que atenua a tradução do mRNA e, assim, a síntese proteica – em pacientes com transtornos neurais. Assim, direcionar o controle de tradução cerebral desregulado pode representar uma abordagem eficaz para combater falhas cognitivas da DA.

Neste trabalho, a abundância de eIF2α-P em extratos corticais obtidos do tecido neural pós-morte de pacientes com DA foi confirmada por meio de Western-Blotting. Esse resultado reitera a correlação entre a tradução alterada em tecido neural e a Doença de Alzheimer, visto

que o mecanismo de ISR provoca a fosforilação múltipla de sítios α de eIF2, uma subunidade fundamental no mecanismo de tradução eucariótico.

Testes com ISRIB, um inibidor de ISR, também foram realizados em modelos animais. Doses intraperitoneais de 0,25 mg/kg foram administradas em 6 ratos-cobaias por 6 dias consecutivos e suas acumulações no cérebro e no plasma foram acompanhadas por Espectrometria de Massa. Além disso, testes de memória a longo prazo foram realizados em seguida e foi averiguado tanto o bloqueio de intermediários do mecanismo de ISR quanto a melhora na deficiência cognitiva.

Além disso, a hipótese de ISRIB ser capaz de corrigir defeitos traducionais também foi testada. Para isso, fatias do hipocampo de ratos ex-vivo foram tratadas com AβO na presença e ausência de ISRIB. Como resultado, foi observado que a repressão traducional induzida por AβO foi minimizada nos cenários com tratamento hipocampal. A densidade espinhal dendrítica dos modelos animais também apresentou fortes respostas de recuperação nos cenários acessados, assim, a deficiência cognitiva induzida por AβO foi minimizada e a prevenção de perdas de memória de longo prazo foi alcançada. Por fim, parâmetros de recuperação na plasticidade sináptica e na memória também foram observados, assim como a atenuação da repressão traducional.

Os resultados do presente trabalho reiteram a repressão traducional induzida por eIF2α-P como um possível alvo para tratamento das deficiências cognitivas de DA. Além de apresentar os mecanismos moleculares destas vias neurais como interessantes alvos de estudo e assimilação. O uso do ISRIB se apresenta como forte alternativa para aplicação clínica, entretanto, entende-se a limitação de sua solubilidade nas vias metabólicas como um gargalo, sendo necessário maiores estudos para elucidação de sua aplicabilidade.

Você pode ler o artigo "*Correction of eIF2-dependent defects in brain protein synthesis, synaptic plasticity, and memory in mouse models of Alzheimer's disease*" em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33531382/

Referência Bibliográfica

CUNHA, Luis Eduardo R. et al. Polyclonal F(ab')2 fragments of equine antibodies raised against the spike protein neutralize SARS-CoV-2 variants with high potency. Cell Press, v. 24, 10315, p. 1-25, Nov. 2021. DOI: 10.1016/ j.isci.2021.103315

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