

Efeito neuroprotetor do Tempol (4-hidroxi tempo) após axoniotmese de raízes motoras na interface do SNC e SNP

Giuliana S. Zuccoli (IC), Aline B. Spejo (PG), Alexandre L.R. de Oliveira (PQ).

Resumo

O esmagamento de raízes motoras, ou axoniotmese, é um importante problema médico e pode ocorrer devido a herniação de disco intervertebral, estenose espinal e tumores. A maior parte da morte neuronal ocorre por mecanismos apoptóticos e estresse oxidativo. O presente estudo analisou o efeito do Tempol na sobrevivência de motoneurônios medulares após esmagamento de raízes medulares ventrais em ratos adultos. Observou-se que a administração de Tempol com dose de 24mg/Kg não foi capaz de resgatar motoneurônios da morte após axotomia.

Palavras Chave: Esmagamento, Tempol, Sobrevivência neuronal.

Introdução

O esmagamento de raízes motoras, ou axoniotmese, é um importante problema médico e pode ocorrer devido a herniação de disco intervertebral, estenose espinal e tumores. O esmagamento, apesar de gerar sinais clínicos graves é menos severo que a avulsão, uma vez é mantida a continuidade entre o SNC e SNP, facilitando a regeneração subsequente. A maior parte da morte neuronal ocorre por mecanismos apoptóticos e estresse oxidativo. Sugere-se que o estresse oxidativo é estabelecido inicialmente, possivelmente sinalizando eventos para a morte celular apoptótica. Portanto, muitas drogas antioxidantes estão sendo estudadas com o intuito de minimizar o estresse oxidativo. Dentre elas destaca-se o Tempol, que já se mostrou capaz de atenuar os efeitos das espécies reativas de oxigênio. Nesse sentido, o presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito do Tempol na sobrevivência dos motoneurônios medulares, em ratos adultos Sprague-Dawley após sofrerem esmagamento das raízes medulares ventrais L4, L5 e L6.

Resultados e Discussão

Os animais foram divididos em dois grupos: (1) esmagamento de raízes ventrais e administração intraperitoneal de solução salina (PBS) e (2) esmagamento de raízes ventrais e administração intraperitoneal de Tempol (24mg/Kg). O Tempol foi diluído em solução salina e foi aplicado 10 minutos após a lesão, 6 horas, 24 horas após a lesão e a cada 48 horas decorrentes da última aplicação até o término dos 14 dias. A administração de solução salina seguiu os mesmos tempos de aplicação. Através de técnica de coloração de Nissl, duas semanas após a lesão, analisou-se a sobrevivência neuronal nos

dois grupos. Observou-se por meio da contagem neuronal nos segmentos medulares L4, L5 e L6 morte de aproximadamente 58% dos motoneurônios lesionados nos dois grupos experimentais. Isto indica que o Tempol não foi capaz, na presente dose, de resgatar neurônios da morte celular após esmagamento de raízes. Tal resultado pode ser explicado pelo alto potencial degenerativo do modelo de lesão escolhido, que não pôde ser revertido pela utilização da dosagem de Tempol administrada. Além disso, existem muitas variáveis ao se utilizar antioxidantes em tratamento de lesões ao Sistema Nervoso Central, tal como dosagem subótima e níveis inapropriados da droga no sítio alvo.

Conclusões

O esmagamento de raízes ventrais leva a uma extensiva morte neuronal. O tratamento com Tempol na dose 24mg/Kg não foi capaz de minimizar a morte dos motoneurônios lesionados. Tendo isso em vista e baseando-se em dados da literatura, os experimentos serão repetidos com dose inicial dez vezes superior à utilizada inicialmente. Posteriormente, o efeito do Tempol na reatividade de astrócitos e microglia será avaliado através da técnica de imunistoquímica para GFAP e Iba-1.

Agradecimentos

À Fundação de amparo à pesquisa do estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro.

¹Behl, C.; Trapp, T.; Skutella, T.; Holsboer, F. (1997). Protection against oxidative stress-induced neuronal cell death - a novel role for RU486. *Eur J Neurosci.* 9:912- 20.

² Rak, R., Chao, D.L., Pluta, R.M., Mitchel, J.B., Oldfield, E.H., Watson, J.C., 2000. Neuroprotection by the stable nitroxide Tempol during reperfusion in a rat model of transient focal ischemia. *J. Neurosurg.* 92, 646-651.