

Efeitos da inibição de s100 β na resposta comportamental e neuroinflamatória em modelo animal de sepse

Heloísa Borges¹, Mariane Rocha¹, Monique Michels¹, Andriele Vieira¹, Amanda Goulart¹, Diogo Domingui¹, Pricila Ávila¹, Felipe Dal-Pizzol¹.

¹ Laboratório de Fisiopatologia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense –UNESC- Criciúma, Santa Catarina (SC), Brasil.

Além do alto risco de mortalidade, a sepse pode causar disfunção cerebral e comprometimento cognitivo em pacientes sobreviventes, já que o sistema nervoso é acometido precocemente. O receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE) pode interagir com vários ligantes e sua ativação pode resultar em uma condição hiperinflamatória [1]. Estudos recentes mostram que níveis elevados de S100 β , ligante RAGE, estão associados à fisiopatologia dos distúrbios neurodegenerativos podendo levar ao aumento da ativação da micróglia e astrócitos, levando à morte neuronal [2,3].

Objetivo: Determinar o efeito da inibição da S100 β na resposta neuroinflamatória e comportamental na sepse.

Métodos: Induziu-se a sepse em ratos Wistar por Ligação e Perfuração Cecal (CLP). Dividiu-se os ratos em três grupos, sendo estes o Sham+salina, CLP+salina e CLP+10 μ g/kg do anticorpo monoclonal (Anti-S100 β), administrado por via intracerebroventricular, no décimo quinto dia. Realizou-se a avaliação comportamental por campo aberto, reconhecimento de novos objetos e *Splash Test*. Os animais foram sacrificados 30 dias após a sepse. Utilizou-se hipocampo e pré-frontal para a determinação das proteínas S100 β e RAGE por *western blotting*, verificação da ativação microglial por imunohistoquímica e avaliação dos níveis de citocinas, que analisou conjuntamente a amígdala.

Resultados: Aos 30 dias, o grupo CLP+anti-S100 β foi capaz de recuperar a memória de habituação na tarefa de campo aberto. No reconhecimento de novos objetos, o grupo CLP+anti-S100 β aumentou o índice de reconhecimento na sessão teste, quando comparado a sessão treino. Já o *Splash Test* não obteve resultado significativo. A quantificação das proteínas por western blotting demonstrou que RAGE não apresentou resultados significativos e S100 β apresentou níveis diminuídos em pré-frontal do grupo CLP+anti-S100 β . A imunohistoquímica demonstrou que o grupo CLP+anti-S100 β teve uma diminuição moderada na ativação microglial. Por fim, os níveis de citocinas resultaram no aumento de IL-1 β na amígdala de animais CLP+salina, sendo que o grupo CLP+anti-S100 β foi capaz de diminuir os níveis da mesma. O mesmo ocorreu para IL-6, porém em pré-frontal e hipocampo. Os níveis de IL-10, apresentaram-se elevados em pré-frontal e hipocampo do grupo CLP+anti-S100 β .

Conclusão: Tais resultados sugerem que S100 β possui importante envolvimento na via da sepse, desencadeando respostas inflamatórias e ativando a micróglia.

Referências:

1 Zhang, Ling, Rolf Postina, and Yingqun Wang. "Ectodomain shedding of the receptor for advanced glycation end products: a novel therapeutic target for Alzheimer's disease." *Cellular and Molecular Life Sciences* 66.24 (2009): 3923-3935.

2 Griffin, W. S. T., et al. "Glial-neuronal interactions in Alzheimer's disease: the potential role of a 'cytokine cycle' in disease progression." *Brain pathology* 8.1 (1998): 65-72.

3 Scotto, Christian, et al. "Calcium and S100B regulation of p53-dependent cell growth arrest and apoptosis." *Molecular and Cellular Biology* 18.7 (1998): 4272-4281.