

RESUMO

O envelhecimento cerebral está associado ao aumento da neuroinflamação, que é marcada pelo aumento de microglia ativada, dos níveis de citocinas inflamatórias e diminuição das moléculas anti-inflamatórias. Os receptores B1 e B2 para cininas são conhecidos por sua ação pró-inflamatória nos sistemas periférico e central. Quando esses receptores são expressos em células gliais “in vitro” podem ter efeito anti-inflamatório estabelecendo uma condição neuroprotetora dependente do tipo celular. No entanto, em animais velhos, a micróglia apresenta declínio de função acompanhado por sinais morfológicos de degeneração celular. Em animais infundidos com o peptídeo β -amiloide 1-40 humano (BA), foi observado o aumento de receptor B1 e B2 em áreas cérebro relacionadas com a memória e aumento dos metabólitos da BK no líquido. A infusão crônica do peptídeo BA promoveu o aumento do número de placas amilóides nos animais KOB2 e aumento da densidade de sinapse de receptores B2 nos animais KOB1 quando comparados ao controle genético. Os animais KOB2 infundidos apresentaram perda cognitiva severa, o que não foi observado nos animais KOB1. Em um estudo do nosso grupo, demonstramos que aos 12 e 18 meses de idade, camundongos C57Bl/6 apresentaram déficit de memória, camundongos KOB1 mantiveram a capacidade de evocação da memória de longa duração e animais KOB2 desde os seis meses de idade apresentavam déficit de memória de longa duração. Desta forma, este estudo avaliou: o perfil comportamental (locomoção, ansiedade, compulsão, memória espacial e aversiva) em animais C57Bl/6 e com deleção gênica para os receptores B1 e B2, e; verificou as possíveis alterações histológicas cerebrais, densidade de corpos neuronais e terminais pré-sinápticos por imunohistoquímica e de receptores B1 e B2 por radioautografia, em animais C57Bl/6 e com deleção gênica para os receptores B1 e B2. Para obtermos essas respostas foram utilizados camundongos C57Bl/6, KOB1 e KOB2, machos, com seis e 18 meses para testes comportamentais e com seis, 12 e 18 meses para as análises histológicas. Os animais de seis meses foram utilizados com referência e as comparações foram realizadas dentro de cada linhagem. Na análise histológica, foram analisadas as densidades de marcações para a proteína neuronal NeuN e para a proteína sináptica sinaptofisina. Na avaliação da atividade locomotora foi observado o aumento da deambulação dos animais KOB1 de 18 meses. Por outro lado, foi observada diminuição deste comportando nos animais KOB2 de 18 meses juntamente com o aumento da exploração vertical. Os animais KOB1 de 18 meses apresentaram diminuição do comportamento de ansiedade, evidenciado pelo aumento nas razões do tempo de permanência e do número de entradas no braço aberto do labirinto em cruz elevada. Para as três linhagens avaliadas não foram observadas alterações no comportamento de compulsividade assim como das memórias espacial e aversiva. Nas análises histológicas foi observado aumento da densidade de NeuN nos animais KOB2 de 18 meses e da densidade do receptor B2 nas

áreas do giro cingulado, cápsula externa, comissura anterior e corpo caloso dos animais KOB1 de 18 meses. Os animais KOB2 de 18 meses deixaram de apresentar diminuição na densidade de sinapses, como observado nas outras linhagens. Os resultados obtidos permitem concluir que o receptor B2 pode exercer um papel modulador no comportamento ansioso dos animais velhos e que nos demais comportamentos analisados ele parece não estar envolvido. A deleção gênica do receptor B1 leva ao aumento da densidade do receptor B2 em animais velhos, em feixes nervosos envolvidos com o comportamento ansioso.