

# **Augurina e biomarcadores para doença de Alzheimer durante o envelhecimento normal de ratos Long-Evans machos e fêmeas**

Isis Fieri<sup>1</sup>; Jackson Cioni Bittencourt<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratório Neuroanatomia Química, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo

**Introdução:** A doença de Alzheimer (DA) é o tipo mais comum de demência em pessoas com 65 anos ou mais e causa graves problemas de memória, raciocínio e comportamento. Atualmente, 12 milhões de pessoas são afetadas pela DA e prevê-se que esse número triplique até 2050 em todo o mundo. Patologicamente, ela é caracterizada principalmente pelo aparecimento de placas neuríticas contendo oligômeros de  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ ) e emaranhados neurofibrilares (NFT), compostos por proteína Tau fosforilada (pTau), além de uma perda neuronal progressiva, gliose e neurites distróficas. Os maiores fatores de risco para a DA são idade, alelo  $\epsilon 4$  da apolipoproteína E (APOE4) e sexo feminino. Apesar da descoberta da DA por Alois Alzheimer em 1906, os fatores causais responsáveis pela patogênese da DA permanecem indefinidos. A hipótese mais aceita até o momento é a hipótese da “cascata” amilóide. Em estudo com camundongos transgênicos que superexpressam a proteína Tau23 humana, desenvolvendo patologia de NFT semelhante ao de pacientes com DA, observou-se que o maior aumento de expressão gênica correspondia aos transcritos do gene relacionado ao câncer de esôfago 4 (ECRG4). O ECRG4, oficialmente chamado de C2orf40 em humanos, é um gene supressor de tumor que codifica o hormônio peptídico augurina e está envolvido na homeostase do líquido, indução de senescência no sistema nervoso central (SNC) e ativação da micróglia e leucócitos mononucleares periféricos. Em outro estudo com tecido nervoso humano com DA, observou-se expressão significativamente menor de ECRG4 em relação aos controles em várias regiões do SNC. Dessa forma, observa-se que a participação do ECRG4/augurina na fisiopatologia da DA não está totalmente elucidada. Assim, propôs-se verificar os níveis de augurina e biomarcadores da DA no envelhecimento normal e em modelo murino de DA. Nesse trabalho foi estudado o envelhecimento normal.

**Métodos:** foi realizada a quantificação no líquido de augurina e APOE por ELISA e de A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 e pTau181 por Milliplex (Luminex) em ratos Long-Evans de 1 mês, 3 meses e 12 meses, machos e fêmeas (CEUA nº 2413041218).

**Resultados:** Os níveis de augurina variaram entre 428,73  $\pm$  6,15 pg/mL a 461,48  $\pm$  23,70 pg/mL em machos e entre 442,65  $\pm$  7,89 pg/mL a 461,08  $\pm$  14,85 pg/mL em fêmeas. Os níveis de APOE variaram entre 203,37  $\pm$  29,10 ng/mL a 257,77  $\pm$  10,72 ng/mL em machos e entre 211,07  $\pm$  22,87 ng/mL a 256,20  $\pm$  54,56 ng/mL em fêmeas. Os níveis de A $\beta$ 40 variaram entre 336,23  $\pm$  84,10 pg/mL a 627,39  $\pm$  101,61 pg/mL em machos e entre 297,65  $\pm$  96,39 pg/mL a 687,95  $\pm$  159,37 pg/mL em fêmeas. Os níveis de A $\beta$ 42 variaram entre 84,55  $\pm$  25,68 pg/mL a 178,02  $\pm$  26,96 pg/mL em machos e entre 75,28  $\pm$  31,30 pg/mL a 196,10  $\pm$  55,45 pg/mL em fêmeas. A relação A $\beta$ 42/ A $\beta$ 40 variou entre 0,18 a 0,33 em machos e entre 0,01 a 0,35 em fêmeas. Não houve detecção de pTau181 (0 pg/mL). O fator idade foi mais significativo que o fator sexo. **Conclusão:** A partir dos níveis dos biomarcadores para DA encontrados durante o envelhecimento normal será realizado o controle dos animais do modelo de DA.

**Palavras chaves:** augurina, ECRG4, doença de Alzheimer, líquido

**Apoio Financeiro:** Bolsa de Mestrado FAPESP (2019/01820-8)