**Possível efeito neuroprotetor do G15 mediado por autofagia em modelo in vitro de taupatia**

MS NISHINO¹, AJ COSTA², GJ PEREIRA², SS SMAILI², RS STILHANO³, RP URESHINO¹

¹Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) Campus Diadema – PPG Biologia Química.

²Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – Departamento de Farmacologia

³Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Ciências Fisiológicas

Os estrógenos são hormônios esteroides derivados que desempenham suas funções por meio da ativação de seus receptores ERα ,ERβ e GPER1. Esta classe de hormônios tem influência em uma ampla gama de vias de sinalização, incluindo a via autofágica.

A autofagia é um processo de reciclagem e reaproveitamento de componentes intracelulares. É um processo muito bem regulado e, quando em escassa, pode estar associada ao acúmulo de organelas disfuncionais ou proteínas mal-enoveladas ou agregadas. Doenças com agregação de proteínas, como é o caso das tauopatias, nas quais há acúmulo da proteína tau hiperfosforilada, podem ter a autofagia reduzida.

A proteína tau tem como função estabilizar os microtúbulos, porém, quando hiperfosforilada, a tau se desprende deste componente celular e faz com que o axônio perca sua estrutura. Nesta classe de doenças, a indução da autofagia pode ser uma estratégia terapêutica para promover a degradação da proteína tau hiperfosforilada.

O objetivo do presente estudo foi promover a ativação da autofagia através de compostos agonistas e antagonistas dos receptores de estrógenos e verificar se a autofagia promovida foi capaz de reduzir a tau hiperfosforilada em modelos celulares de taupatia.

Métodos:

A modulação da autofagia foi avaliada em células SH-SY5Y, tratadas com PPT (agonista de ERα), DNP (agonista de ER β), MPP (antagonista de ERα), PHTPP (antagonista de ERβ), G1 (agonista de GPER) e G15 (antagonista de GPER). Foram também feitos tratamentos com o NH₄Cℓ, que basifica o lisossomo e impede a fase final da autofagia, possibilitando a visualização do acúmulo de LC3-II. A quantificação da proteína LC3-II (marcador de autofagia) foi realizada por western blotting

Para a avaliação da redução de tau, foi utilizado um modelo celular de células SH-SY5Y que expressam condicionalmente a proteína tau humana (isoforma 0N4R). As células foram ativadas com doxiciclina por 24, 48 e 72 horas e tratadas com o composto selecionado por 24 horas. A expressão proteica da tau foi avaliada por western blotting.

Resultados:

Dos compostos testados, apenas o G15 foi capaz de induzir significativamente a autofagia, sendo então o composto selecionado para avaliar a depuração da proteína tau. Este composto foi capaz também de promover uma diminuição significativa na expressão da proteína tau nas células ativadas por 24 horas na mesma concentração capaz de induzir autofagia, levando a crer que possa haver uma correlação nestes dois fenômenos.

Conclusões:

Os resultados obtidos mostram pela primeira vez o efeito neuroprotetor do G15 em modelo in vitro de taupatia. Esse efeito pode estar relacionado a autofagia, uma vez que as células tratadas com G15 apresentaram reduzidos níveis de autofagia. Mais estudos são necessários para avaliar se a autofagia induzida é a responsável pela diminuição da expressão proteica da tau. Embora preliminares, nossos dados são muito promissores no possível uso desse composto como um agente neuroprotetor.