

**Andreas Betz**

Neuroproteção dopaminérgica pela associação de  
exercício físico espontâneo e tratamento crônico  
com nicotina no modelo da doença de Parkinson em  
ratos – indicativos dos mecanismos envolvidos

São Paulo

2011

# **Andreas Betz**

Neuroproteção dopaminérgica pela associação de  
exercício físico espontâneo e tratamento crônico  
com nicotina no modelo da doença de Parkinson em  
ratos – indicativos dos mecanismos envolvidos

Tese apresentada ao Instituto de Biociências  
da Universidade de São Paulo, para a  
obtenção do Título de Doutor em Ciências,  
na área de Fisiologia.

Orientadora: Profa. Dra. Débora Rejane Fior  
Chadi

Co-orientador: Prof. Dr. Gerson Chadi

São Paulo

2011

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SERVIÇO DE BIBLIOTECA  
DO INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS / USP**

B 565

Betz, Andreas

Neuroproteção dopaminérgica pela associação de exercício físico espontâneo e tratamento crônico com nicotina no modelo da doença de Parkinson em ratos – indicativos dos mecanismos envolvidos. / Andreas Betz. – São Paulo : A. Betz, 2011.

92p. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo, Instituto de Biociências, Departamento de Fisiologia : Faculdade de Medicina, Departamento de Neurologia Experimental.

1. Parkinsonismo experimental 2. Exercício físico espontâneo 3. Tratamento crônico com nicotina 4. Neuroproteção I. Universidade de São Paulo, Instituto de Biociências, Departamento de Fisiologia. II. Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Neurologia Experimental. III. Título.

**LC: QP 361**

## Comissão Julgadora

---

Prof(a). Dr.(a):

---

Prof(a). Dr(a).:

---

Prof(a). Dr.(a):

---

Prof(a). Dr(a).:

---

Profa. Dra. Débora Rejane Fior Chadi

A minha família, por acreditar nos meus sonhos e darem muito mais do que todo o suporte para que eu pudesse realizá-los.

A minha esposa, Bee, por ser tão carinhosa e amorosa, me ajudando nos momentos mais difíceis, para que eu continuasse indo em frente.

A minha segunda família, que também possui um lugar reservado no meu coração.

Amo vocês!

## Agradecimentos

Agradeço primeiramente aos meus orientadores, Profa. Dra. Débora Rejane Fior Chadi e Prof. Dr. Gerson Chadi por terem me orientado e disponibilizado os laboratórios para que eu pudesse realizar meus experimentos.

A todas as pessoas dos laboratórios do IB e da FMUSP: obrigado pela ajuda e pelos momentos de descontração. Sem vocês, não seria tão prazeroso realizar este trabalho.

A Profa. Dra. Merari (Dr. Porsche), Prof. Dr. Daniel (Cinco Cinco), João (japonês sem noção!) por se mostrarem não só como colegas de trabalho, mas também como amigos os quais posso contar em qualquer situação.

Aos meus familiares, que sempre torceram por mim.

Aos funcionários e colegas do Instituto de Biociências e da Faculdade de Medicina pelo ótimo convívio e bons momentos de descontração e tensão.

Ao CNPq, a Capes e a Pró-Reitoria de Pós-Graduação pelo fundamental apoio financeiro.

A família Gouvêa Betz: Tanque, Jackie O. e Bee... AMO-TE!!!

**OBRIGADO!**

<b>RESUMO.....</b>	<b>IX</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>XI</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1. DOENÇA DE PARKINSON .....	2
1.2. MODELO ANIMAL DE PARKINSONISMO .....	4
1.3. NICOTINA E PARKINSONISMO.....	6
1.4. EXERCÍCIO FÍSICO E PARKINSONISMO .....	9
1.5. FATORES NEUROTRÓFICOS .....	11
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>15</b>
2.1. GERAIS.....	16
2.2. ESPECÍFICOS .....	16
2.2.1. EXPERIMENTO BIOLÓGICO.....	16
2.2.2. ANÁLISE COMPORTAMENTAL .....	17
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>18</b>
3.1. ANIMAIS .....	19
3.2. TRATAMENTO CRÔNICO COM NICOTINA.....	19
3.3. TREINAMENTO FÍSICO DOS ANIMAIS .....	20
3.4. ANÁLISE COMPORTAMENTAL .....	21
3.5. LESÃO ESTRIATAL DOPAMINÉRGICA.....	22
3.6. EUTANÁSIA E RETIRADA DOS ENCÉFALOS .....	24
3.7. QUANTIFICAÇÃO DE NICOTINA E COTININA POR HPLC .....	25
3.8. EXTRAÇÃO DE RNA .....	28
3.9. PCR EM TEMPO REAL .....	30
3.10. EXTRAÇÃO DE PROTEÍNAS E WESTERN BLOTTING.....	32
3.11. ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	34
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>35</b>
4.1. TREINAMENTO FÍSICO DOS ANIMAIS .....	36
4.2. CONCENTRAÇÃO DE NICOTINA E COTININA PLASMÁTICAS .....	37
4.3. LESÃO ESTRIATAL DOPAMINÉRGICA.....	38
4.4. ANÁLISE COMPORTAMENTAL .....	39
4.5. INFLAMAÇÃO E FATORES NEUROTRÓFICOS .....	41
4.6. NEUROPROTEÇÃO DOS TERMINAIS DOPAMINÉRGICOS .....	43
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>46</b>
5.1. LESÃO ESTRIATAL DOPAMINÉRGICA.....	47
5.2. ANÁLISE COMPORTAMENTAL .....	49

5.3. TRATAMENTO CRÔNICO COM NICOTINA.....	50
5.4. ATIVIDADE FÍSICA ESPONTÂNEA.....	53
5.5. INFLAMAÇÃO E FATORES NEUOTRÓFICOS .....	55
5.6. NEUROPROTEÇÃO DOS TERMINAIS DOPAMINÉRGICOS .....	56
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>59</b>

## **BIBLIOGRAFIA**

# RESUMO



A doença de Parkinson é uma patologia neurodegenerativa progressiva, que acomete mais de 1% da população acima de 60 anos, caracterizada pela morte de neurônios dopaminérgicos do sistema nigroestriatal. O tratamento atualmente disponível não fornece a cura para a doença de Parkinson. Contudo, a abordagem interdisciplinar tem sido capaz de melhorar a qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Dados descrevem a relação entre o hábito de fumar e menor predisposição a esta doença, sugerindo que a nicotina proteja neurônios dopaminérgicos. Na área experimental, a prática de exercícios físicos também exerce efeitos benéficos nos modelos de parkinsonismo. Juntas, estas observações poderiam propor que a nicotina e o exercício físico atuariam sinergisticamente, de maneira a preservar os neurônios dopaminérgicos. Cinco grupos de ratos Wistar foram submetidos ao implante de pastilhas de nicotina ou placebo e dois destes grupos foram colocados em gaiolas-moradia com acesso às rodas de correr, durante duas semanas. Os outros grupos permaneceram em gaiolas-moradia simples. Foi realizada lesão estriatal unilateral com 6-OHDA em quatro grupos, após a qual os ratos permaneceram em suas respectivas gaiolas, por outras 5 semanas. Os animais foram submetidos por três vezes a testes comportamentais, ao longo das 7 semanas. Por fim, as áreas de interesse foram removidas e processadas para as técnicas de Western Blotting e PCR em tempo real. Os ratos submetidos à atividade física espontânea, com ou sem nicotina, não mostraram déficit na pata contralateral à lesão, contrastando com os ratos sedentários. A interação nicotina - atividade física mostrou-se importante para que a síntese de TH e de NF-200 não diminuísse, além de aumentar os níveis de RNAm do BDNF no corpo estriado e mesencéfalo ventral ipsilaterais à lesão. Estes resultados sugerem que a nicotina sistêmica, associada à atividade física, podem induzir alterações nos núcleos da base, que facilitarão a neuroproteção dos terminais dopaminérgicos estriatais.

# ABSTRACT

## Gracias por visitar este Libro Electrónico

Puedes leer la versión completa de este libro electrónico en diferentes formatos:

- HTML(Gratis / Disponible a todos los usuarios)
- PDF / TXT(Disponible a miembros V.I.P. Los miembros con una membresía básica pueden acceder hasta 5 libros electrónicos en formato PDF/TXT durante el mes.)
- Epub y Mobipocket (Exclusivos para miembros V.I.P.)

Para descargar este libro completo, tan solo seleccione el formato deseado, abajo:

