

A doença de Alzheimer (DA) é a mais prevalente das doenças neurodegenerativas. Sua fisiopatologia é baseada no acúmulo de placas senis, fosforilação anormal da proteína Tau e formação de emaranhados neurofibrilares, e leva o paciente a uma perda progressiva na capacidade cognitiva e na memória. A DA tem sido alvo frequente de pesquisas para um melhor diagnóstico e tratamento. Neste sentido, muitos estudos apontam para um diagnóstico precoce da DA, o que poderia alterar o paradigma atual na prevenção dos sintomas dessa doença e estabelecer tratamentos mais eficazes. O objetivo do presente trabalho foi avaliar o potencial profilático da memantina (MN), um antagonista do receptor NMDA, em um modelo experimental da DA induzido pela infusão intrahipocampal (i.h.) de ácido ocaídico (AO), um inibidor da proteína fosfatase 2^a (PP2A) em ratos Wistar machos. Os animais (n=55) receberam injeções intraperitoneais (i.p.) diárias de MN (20mg/kg) por 3 dias seguidos e, em seguida, uma infusão i.h. de AO (100ng). Os animais foram divididos em quatro grupos: controle (CO), MN, AO e MN/AO. Para analisar alterações no comportamento, utilizamos o teste de campo aberto (atividade locomotora e exploratória) e o Labirinto Aquático de Morris (memória espacial). Para avaliações neuroquímicas, medimos os níveis de glutamato no líquido cefalorraquidiano (LCR) e o imunoconteúdo de Cdk5, p25/p35 e pTau no hipocampo. Os dados foram analisados usando-se análise de variância (ANOVA) de uma via, seguido por pós-teste de Tukey e as diferenças foram consideradas significativas quando $*p < 0.05$. Não houve diferença na locomoção espontânea entre os grupos, entretanto o grupo AO mostrou uma diminuição significativa no desempenho da memória espacial em comparação aos outros grupos. Além disso, o AO também aumentou os níveis de glutamato no LCR e os imunoconteúdos de CDK5, p25 e pTau no hipocampo. Assim, os déficits de memória espacial causados pela infusão de AO foram prevenidos pelo pré-tratamento com MN e entre os mecanismos neuroprotetores envolvidos neste efeito estão a manutenção dos níveis fisiológicos liquóricos de glutamato, juntamente com prevenção da atividade aberrante da via de sinalização da Cdk5/p25 e conseqüente normalização do estado de fosforilação da proteína Tau. Nesse contexto, a utilização profilática da MN em estágio precoce da doença parece ser uma nova estratégia terapêutica para impedir a progressão da DA.