



## **IMATURAÇÃO HIPOCAMPAL EM CAMUNDONGOS CAMKII- $\alpha$ -HTKO: CARACTERIZAÇÃO DO COMPORTAMENTO SOCIAL E EXPRESSÃO DE MARCADORES NEURONAIS**

**Maria Victoria Hennadipgil de Queiroz**

**Natalia Turrini**

**Henning Ulrich**

Instituto de Química da Universidade de São Paulo

vivi.h.queiroz@usp.br

### **Objetivos**

Esquizofrenia e transtorno bipolar são condições psiquiátricas graves que impactam profundamente a vida dos indivíduos. A esquizofrenia caracteriza-se por psicose crônica, manifestando-se por anedonia, avolição, delírios e alucinações. Em contraste, o transtorno bipolar é marcado por episódios alternados de mania e depressão severa. Ambas as patologias envolvem disfunções em regiões cerebrais associadas à cognição e ao comportamento social.

O sistema purinérgico, que engloba nucleotídeos como ATP e adenosina, é fundamental para a sinalização celular e a função neurológica. Desregulações nesse sistema têm sido implicadas na esquizofrenia e no transtorno bipolar.

Camundongos heterozigotos knockout para CaMKII- $\alpha$  representam um modelo de imaturação hipocampal e possivelmente um modelo para mimificar o comportamento de doenças neuropsiquiátricas como o transtorno bipolar e a esquizofrenia. Neste trabalho, propomos analisar o comportamento social desses animais e investigar a expressão dos

receptores purinérgicos A2A, P2X7 e A3, assim como marcadores de maturação neuronal, por exemplo, MAP2,  $\beta$ 3-tubulina e calbindina.

### **Métodos e Procedimentos**

Camundongos machos e fêmeas C57BL/6J (WT) e heterozigotos knockout para CaMKII- $\alpha$  (htKO) foram submetidos a experimentos comportamentais (4 grupos; n = 10 por grupo). Os testes de comportamento social incluíram habituação-desabituação, sociabilidade, novidade social e discriminação emocional. Os testes foram gravados e os dados foram analisados usando one-way e two-way ANOVA. Todos os procedimentos foram aprovados anteriormente pelo Comitê de Ética do IQ-USP (Projeto número #310) e conduzidos em concordância com os Princípios Éticos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal e com o "NIH Guide for Care and Use of Laboratory Animals". Ao término dos testes comportamentais, os animais foram divididos em dois grupos para a coleta de amostras. No primeiro grupo, destinado à análise imunofluorescente, os camundongos foram

anestesiados com isoflurano e submetidos à perfusão transcardíaca. Os cérebros foram, então, fixados em formaldeído 4% seguido por imersão em solução de sacarose para posterior congelamento e armazenamento a  $-80^{\circ}\text{C}$ . As imunofluorescências foram realizadas utilizando anticorpos de marcadores de maturação neuronal: MAP2,  $\beta$ 3-tubulina e calbindina, além do anti CaMKII- $\alpha$  para verificar o modelo. Os dados da imunofluorescência estão sob análise.

## Resultados

No teste de habituação-desabituação observou-se diferença entre as sessões apenas no grupo fêmea htKO, entre as sessões 2 e 4, e 2 e 5 ( $p < 0,01$ ). Nos testes de sociabilidade e novidade social todos os grupos performaram de maneira similar nas etapas de sociabilidade e novidade social, mantendo a preferência pelo estímulo social e não demonstrando alterações entre os grupos. Em ambos os testes de discriminação emocional, os grupos performaram de maneira similar, sem alterações significantes entre os genótipos e sexos.

## Conclusões

Com base nos resultados obtidos, não foram observadas diferenças significativas entre os animais WT e htKO durante a bateria de testes comportamentais. Isso sugere que a modificação genética presente nos animais htKO CaMKII- $\alpha$  não impactou de maneira relevante suas respostas comportamentais em comparação aos animais WT. Portanto, ambos os grupos demonstraram capacidades semelhantes de interação social, discriminação emocional e resposta à novidade social. Esses achados indicam que, apesar das alterações genéticas, os animais htKO CaMKII- $\alpha$  mantêm comportamentos sociais e emocionais comparáveis aos dos animais WT, contribuindo para a compreensão das implicações funcionais da proteína CaMKII- $\alpha$  no comportamento social e emocional. Os dados da imunofluorescência ainda estão sob análise, porém nossa hipótese é que haja uma maior

marcação de alguns indicadores de maturação neuronal no grupo WT em comparação com os animais heterozigotos knockout para CaMKII- $\alpha$ , principalmente no giro dentado do hipocampo.

## Referências

- 1 YANAGI, M. et al. Animal Models of Schizophrenia. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, p. 411–444, 2012.
- 2 HARRISON, P. J.; GEDDES, J. R.; TUNBRIDGE, E. M. The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder. *Trends in Neurosciences*, v. 41, n. 1, p. 18–30, jan. 2018.
- 3 TARUNO, A. ATP Release Channels. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 19, n. 3, p. 808, 11 mar. 2018.
- 4 ORTIZ, R. et al. Purinergic system dysfunction in mood disorders: a key target for developing improved therapeutics. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 57, p. 117–131, mar. 2015.
- 5 MALEWSKA-KASPRZAK, M.; PERMODA-OSIP, A.; RYBAKOWSKI, J. Disturbances of purinergic system in affective disorders and schizophrenia. *Psychiatria Polska*, v. 53, n. 3, p. 577–587, 30 june 2019.
- 6 HAGIHARA, H. et al. Immature Dentate Gyrus: An Endophenotype of Neuropsychiatric Disorders. v. 2013, p. 1–24, 1 jan. 2013.
- 7 ANDREJEW, R. et al. Post-weaning social isolation impairs purinergic signaling in rat brain. *Neurochemistry International*, v. 148, p. 105111, sept. 2021.
- 8 OCHNEVA, A. et al. Protein Misfolding and Aggregation in the Brain: Common Pathogenetic Pathways in Neurodegenerative and Mental Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 22, p. 14498, 21 nov. 2022.