

A CURCUMINA MODULA A TRANSLOCAÇÃO NUCLEAR DE NRF2 E PREVINE O COMPORTAMENTO DOENTIO E A FEBRE INDUZIDOS PELO LIPOPOLISSACARÍDEO

Autores Letícia Reis ¹, Merelym Kettery de Oliveira ¹, Vlviana Carolina Trujillo Rojas ¹, Tatiane Helena Batista ¹, Elisa Estevam da Silva ¹, Fernando Vitor-Vieira ¹, Fabiana Cardoso Vilela ¹, Alexandre Giusti-Paiva ¹

Instituição ¹ UNIFAL - MG - Universidade Federal de Alfenas (Av. Jovino Fernandes de Sales, 2600 - Santa Clara, Alfenas - MG, 37133-840)

Resumo

Introdução

O LPS ativa o sistema imunológico e induz respostas comportamentais e termorregulatórias, denominadas conjuntamente como comportamento doentio.

Objetivo

A relevância clínica das ações anti-inflamatória e neuroprotetora da *Cúrcuma longa* (curcumina), nos objetivou investigar o seu efeito sobre o comportamento doentio induzido por LPS.

Métodos

Então, uma hora após a segunda dose, os animais receberam intraperitonealmente (i.p), veículo ou LPS 500 µg/Kg, e após 2h as respostas comportamentais foram avaliadas nos testes de campo aberto (OFT), natação forçada (FST), interação social (SI) e ingestão alimentar. A resposta febril foi observada por telemetria, durante 8h após a administração de veículo ou LPS, em um segundo grupo de animais. Outro grupo de animais, foi decapitado 2, 6 e 24h após o tratamento com veículo ou LPS, o sangue do tronco foi coletado para determinação dos níveis plasmáticos de citocinas por ELISA, e o hipotálamo foi dissecado para determinar a expressão de Nrf2 e GFAP por *Western Blotting*.

Resultados

O LPS induziu a diminuição da distância percorrida ($18.2m \pm 7.9$ vs $30.4m \pm 1.0$ grupo controle; $p < 0.05$) e o aumento do tempo de imobilidade ($237.6s \pm 15.5$ vs $182.4s \pm 6.6$ grupo controle, $p < 0.05$) em OFT, aumento do tempo de imobilidade de FST ($202.3s \pm 9.4$ vs $101.6s \pm 23.3$ grupo controle, $p < 0.05$), redução do tempo de SI ($87.3s \pm 7.9$ vs $326.4s \pm 17.2$ control group, $p < 0.05$), da ingestão alimentar ($5.8g \pm 0.6$ vs $23.4g \pm 0.81$ grupo controle, $p < 0.05$) e febre (Δ temperature corporal; $p < 0.05$). Apenas os pré-tratamentos com curcumina 50 ou 100 mg/Kg, foram capazes de prevenir as alterações comportamentais mencionadas e a febre ($26.9m \pm 1.9$, $p < 0.05$; $200.9s \pm 9.7$, $p < 0.05$; $113.7s \pm 25.0$, $p < 0.05$; $245.2s \pm 15.7$, $p < 0.05$; $22.8g \pm 1.1$, $p < 0.05$; -0.02 ± 0.18 °C; -0.12 ± 0.1 °C, respectivamente). A curcumina preveniu o aumento do nível plasmático de TNF- α (LPS: 931.2 ± 319.6 ; vs curcumina+LPS: 32.0 ± 22.1 ; $p < 0.05$) e IL1- β (LPS: 614.6 ± 122.6 ; vs curcumina+LPS: 245.2 ± 15.7 ; $p < 0.05$) induzidos pelo LPS, mas não da expressão de GFAP (LPS: 136.1 ± 60.3 ; vs curcumina+LPS 121.4 ± 47.8 ; $p < 0.05$). Além disso, a curcumina aumentou a translocação nuclear de Nrf2 (LPS: 121.5 ± 25.0 ; vs curcumina+LPS 116.8 ± 17.8 ; $p < 0.05$) em animais tratados com LPS.

Conclusão

Em conclusão, a curcumina preveniu o comportamento doentio e a febre induzidos pelo LPS, possivelmente modulando a via da proteína Nrf2.

Apoio Financeiro

Suporte: CAPES, FAPEMIG, CNPq and UNIFAL.

Palavras-chaves: Citocinas, Inflamação, Neuromodulação

NALTREXONA INDUZ COMPORTAMENTO ANSIOLÍTICO EM PEIXE-ZEBRA ADULTO

Autores Henrique Teza Bernardo ¹, Eduardo Pacheco Rico ¹

Instituição ¹ UNESC - Universidade do Extremo Sul Catarinense (Criciúma - SC)

Resumo

Introdução

O consumo abusivo de substâncias aditivas é responsável por grande parte da mortalidade e morbidade em todo o mundo. Na adição ao álcool, a ansiedade é um dos sintomas negativos que surge como um reflexo de uma série de alterações neuronais complexas. Dentro dos sistemas envolvidos, evidências tem demonstrado o papel do sistema opioide na modulação da ansiedade, fazendo deste sistema um promissor alvo terapêutico. A fim de entender melhor o sistema opioide no comportamento, nós avaliamos os efeitos da naltrexona, um antagonista opioide não seletivo e já utilizado no tratamento da adição pelo álcool mas com limitações, no comportamento do peixe-zebra por meio de dois paradigmas comportamentais: *Novel tank* e o *Light/dark* teste.

Objetivo

Avaliar o padrão locomotor e exploratório dos animais tratados com três diferentes concentrações de naltrexona por meio de teste *Novel tank* e *Light/dark* teste.

Métodos

Os animais foram agrupados em quatro grupos distintos (12 animais/grupo), sendo eles: grupo controle (sem exposição a naltrexona) e grupos naltrexona conforme as seguintes concentrações NAL 0,54µM/L, NAL 2,7µM/L e NAL 13,5µM/L. Para cada paradigma foram utilizados animais distintos para não haver comprometimento comportamental. Os grupos NAL foram tratados com a substância 20 min/dia por 3 dias consecutivos, onde 24h após a terceira exposição cada animal foi transferido individualmente para o aquário teste *Novel Tank* ou *Light/dark*. No *Novel tank* os animais foram visualizados por 6 minutos, enquanto para o teste *Light/dark* os animais foram avaliados por 15 minutos. Avaliou-se parâmetros locomotores a fim de verificar dano locomotor e parâmetros exploratórios que permitiriam analisar o comportamento tipo ansioso. A significância estatística foi definida quando $p \leq 0,05$. Os dados foram analisados por meio de análise de variância (ANOVA), seguida pelo teste *post hoc* de comparações múltiplas de Tukey. Este trabalho tem como número de aprovação pelo Comitê de Ética no Uso de Animais: 106/2019.

Resultados

O teste de *post hoc* demonstrou que a naltrexona induziu um efeito ansiolítico no grupo NAL 2,7µM/L conforme os resultados obtidos por meio do teste *Novel tank*. Os animais deste grupo apresentaram aumento significativo na exploração da zona superior do aparato e redução no fundo quando comparado ao grupo controle. Já no teste *Light/dark*, o grupo NAL 13,5µM/L demonstrou um efeito ansiolítico ao alterar o perfil exploratório, aumentando a preferência pelo lado branco quando comparado com o grupo controle.

Conclusão

Nossos resultados demonstram que diferentes concentrações de naltrexona são capazes de induzir comportamento ansiolítico em peixes-zebra adultos. Esses achados contribuem para abordagens de comportamento relacionado a transtornos neuropsiquiátricos visando o sistema opioide neste modelo animal.

Apoio Financeiro

FAPESC;CNPQ;CAPES.

Palavras-chaves: Naltrexone, anxiolytic, zebrafish

Avaliação do mecanismo neuroprotetor da inibição dos transportadores de glicina do tipo 1 em modelo animal de isquemia cerebral focal

Autores Bruno Lemes Marques ¹, Gustavo Almeida de Carvalho ¹, Raphaela de Almeida Chiareli ¹, Onésia Cristina Oliveira Lima ¹, Rebeca Amorim Pires ¹, Mauro Cunha Xavier Pinto ¹

Instituição ¹ UFG - Universidade Federal de Goiás (Avenida Esperança, s/n, Câmpus Samambaia)

Resumo

Introdução

A isquemia cerebral é caracterizada como um distúrbio neurológico causado pela interrupção abrupta do fluxo sanguíneo cerebral, a qual pode manifestar declínio cognitivo e prejuízos motores. O processo de isquemia cerebral está intrinsecamente relacionado com o fenômeno patológico de excitotoxicidade. A liberação pré-sináptica de glutamato causa a ativação dos receptores NMDA, o que gera um alto influxo de cálcio nos terminais pós-sinápticos. O cálcio intracelular em níveis elevados pode promover a hiperativação celular, que tem como consequência a degeneração e morte celular através do mecanismo de excitotoxicidade. Para a ativação dos receptores NMDA (NMDAR) é necessário a ligação do glutamato e de um co-agonista (Glicina e D-Serina). Os níveis de glicina na fenda sináptica, e, portanto, o nível de atividade dos NMDAR, são regulados pelos transportadores de glicina do tipo 1 e do tipo 2 (GlyT1 e GlyT2).

Objetivo

O objetivo do presente trabalho é analisar os mecanismos do possível efeito neuroprotetor da inibição farmacológica de GlyT1

Métodos

No presente estudo, usamos o modelo animal de isquemia cerebral causado pela oclusão distal permanente da artéria cerebral média e artéria carótida comum. Camundongos Swiss machos com 8 semanas de idade (45-50g) foram usados nesse estudo. Estes foram aleatoriamente divididos em 5 grupos (controle, MCAO + salina, MCAO + 125 mg/kg Sarcosina, MCAO + 250 mg/kg Sarcosina, MCAO + 500 mg/kg Sarcosina) com 8 animais em cada grupo (N=8).

Os animais foram injetados com 125, 250 a 500 mg/kg de sarcosina ou salina, uma vez por dia, por 5 dias consecutivos antes do processo isquêmico. Analisou-se a motricidade e o tônus postural através do Teste do Cilindro e o Teste de Limb Claspings.

Ademais, a área de infarto foi analisada através da coloração com 2% de TTC (Cloreto de 2,3,5-trifeniltetrazólio). Por fim, analisou-se a expressão de subunidades de NMDAR, GlyTs, vias intracelulares de cálcio e neurotrofinas por meio da técnica de Western Blotting. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com os princípios e diretrizes do Comitê de Ética em Uso de Animais – CEUA da UFG (Protocolo N 041/19).

Resultados

O trabalho demonstrou que a inibição farmacológica de GlyT1 foi capaz de promover efeitos neuroprotetores, evidenciados pela diminuição dos fenômenos de alteração da motricidade funcional e regulação postural, bem como pela diminuição da área de infarto. Os prováveis mecanismos dessa neuroproteção residem no aumento da expressão da subunidade GluN2A do receptor de NMDA, relacionada com a ativação de vias intracelulares de sobrevivência celular, diminuição da expressão da subunidade GluN2B, relacionada com ativação de vias de morte celular, e aumento de expressão de GlyR, podendo este estar relacionado com um aumento no tônus inibitório do córtex cerebral.

Conclusão

Conclui-se que a inibição farmacológica de GlyT1 pode ser utilizada como alvo terapêutico para distúrbios neurológicos que incorram em decorrência do processo de excitotoxicidade.

Apoio Financeiro: FAPEG e CNPq

Palavras-chaves: Isquemia, GlyT1, Sarcosina

CURCUMINA MICRONIZADA BLOQUEIA OS EFEITOS NEUROQUÍMICOS DO ESTRESSE CRÔNICO IMPREVISÍVEL EM PEIXES-ZEBRA.

Autores Adrieli Sachett ¹, Matheus Gallas-Lopes ¹, Radharani Benvenuti ¹, Matheus Marcon ¹, Gean Pablo S. Aguiar ², Ana Paula Herrmann ¹, J. Vladimir Oliveira ^{2,3}, Anna M. Siebel ², Angelo Piatto ¹

Instituição ¹ UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Porto Alegre, RS, Brasil), ² UNOCHAPECÓ - Universidade Comunitária da Região de Chapecó (Chapecó, SC, Brasil.), ³ UFSC - Universidade Federal de Santa Catarina (Florianópolis, SC, Brasil)

Resumo

Introdução

O estresse pode levar ao esgotamento das respostas adaptativas do organismo através de alterações neurobiológicas complexas como disfunção mitocondrial, desequilíbrio do estado redox e dano oxidativo, predispondo o indivíduo a transtornos mentais como ansiedade e depressão. A curcumina, um polifenol extraído do rizoma de *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae), possui atividade antioxidante *in vitro* e em diversos modelos animais, modulando vias relacionadas aos transtornos mentais. Porém, apresenta baixa biodisponibilidade, o que pode comprometer seu uso. O processo de micronização tem o potencial de reduzir o diâmetro médio das partículas e potencialmente melhorar a biodisponibilidade e o potencial terapêutico desse composto.

Objetivo

comparar os efeitos da curcumina convencional (CUR) e micronizada (CM) sobre os parâmetros neuroquímicos em peixes-zebra submetidos ao protocolo de estresse crônico imprevisível (ECI).

Métodos

108 peixes-zebra adultos do tipo selvagem machos e fêmeas (1:1), foram divididos aleatoriamente em um grupo não estressado (E-) e um grupo estressado (E+). Este último foi submetido ao protocolo ECI por 16 dias, onde os animais foram expostos aleatoriamente, duas vezes ao dia, a um dos seguintes estressores: troca de tanque, perseguição por rede, aglomeração, redução do nível de água e resfriamento/aquecimento de água do tanque. Os peixes não estressados permaneceram no mesmo local, mas não foram submetidos aos estressores. No dia 7, todos os animais foram subdivididos em três grupos de tratamento: DMSO 1%, CUR (10 mg/kg) e CM (10 mg/kg). Do dia 7 ao 16, os animais foram anestesiados diariamente e receberam o tratamento via intraperitoneal. No dia 17, os peixes foram eutanasiados e os encéfalos dissecados e homogeneizados para os ensaios neuroquímicos: níveis de tióis não proteicos (NPSH) e de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e atividade da glutatona peroxidase (GPx) e glutatona redutase (GR) (pool= 3, n= 6). Os dados foram analisados por ANOVA de duas vias/Tukey. CEUA-UFRGS #35279/18.

Resultados

ECI diminuiu os níveis de NPSH ($F_{2,30}= 3,760$; $p= 0,0349$) e aumentou a atividade da GR ($F_{2,30}= 3,383$; $p= 0,0473$) e os níveis de TBARS ($F_{2,30}= 5,403$; $p= 0,0099$). Esses resultados indicam um distúrbio do estado oxidativo induzido por ECI e, consequentemente, dano oxidativo no encéfalo de peixes-zebra. A CM foi capaz de bloquear os efeitos induzidos por ECI, normalizando a atividade da GR e aumentando os níveis de NPSH e atividade da GPx ($F_{2,30}= 5,712$; $p= 0,0079$), resultando em uma diminuição da peroxidação lipídica (TBARS). CUR foi capaz de aumentar a atividade da GPx, embora não tenha sido capaz de bloquear os efeitos do ECI na peroxidação lipídica, níveis de NPSH e atividade da GR.

Conclusão

Embora esse estudo não tenha quantificado a concentração de curcumina no encéfalo do peixe-zebra, nossos resultados sugerem que a micronização aumenta a biodisponibilidade da curcumina por via intraperitoneal, potencializando sua atividade antioxidante contra o ECI.

Apoio Financeiro

CNPq e CAPES

Palavras-chaves: curcumina, estresse, peixe-zebra

G1, agonista GPER1, melhora o perfil eletroencefalográfico e o desfecho comportamental após acidente vascular cerebral isquêmico

Autores Luan Oliveira Ferreira ¹, Rafael Dias de Souza ¹, Joao Cleiton Martins Rodrigues ¹, Arnaldo Jorge Martins-Filho ², Edmar Tavares da Costa ¹, Elizabeth Sumi Yamada ¹, Moises Hamoy ¹, Dielly Catrina Favacho Lopes ¹
Instituição ¹ UFPA - Universidade Federal do Pará (Rua Augusto Correa, 01, Bairro Guama, Belem, Para), ² IEC - Instituto Evandro Chagas (Av. Alm. Barroso, 492 - São Brás, Belém, Para)

Resumo

Introdução

O acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) é um importante problema de saúde pública. Nesse sentido, a epidemiologia mostra que mulheres em idade fértil possuem melhor desfecho do que homens em relação ao AVEi, e que esse fator diminui após a menopausa, sugerindo forte participação estrogênica no processo. Nesse contexto, a eletroencefalografia surge como um método não invasivo que resulta em informações em tempo real sobre a função e atividade cerebral.

Objetivo

O objetivo desse trabalho foi investigar os potenciais efeitos do G1, agonista seletivo do receptor de estrógeno acoplado à proteína G (GPER), no comportamento e nas ondas cerebrais, em modelo animal de AVEi, pela oclusão da artéria cerebral média (OACM).

Métodos

Neste estudo foram usados 34 ratos Wistar machos (280-320g e 10-12 semanas de idade; CEUA: 4751150916) divididos em quatro grupos ($n = 6-11$ animais/por grupo): *sham*, *sham*+G1, OACM e OACM+G1. Os animais foram submetidos à OACM por 30 minutos, seguidos de 7 dias de perfusão. Após 4:30 horas da OACM, os animais receberam G1 (30 µg/kg), além de doses diárias durante os 6 dias consecutivos. Além disso, os escores de déficit neurológico e o registro eletroencefalográfico (medidos em $mV^2/Hz \times 10^{-3}$) foram realizados diariamente.

Resultados

A avaliação neurológica dos animais mostrou que não há diferença entre os animais *sham* e *sham*+G1 durante todo o período avaliado ($p = 0,0936$). No entanto, foi observada diferença estatística entre os grupos OACM e OACM+G1, somente a partir do quinto dia (OACM: $2,00 \pm 0,0$; e OACM+G1: $1,1 \pm 0,31$, nos três últimos dias de análise, $p < 0,05$). Para as ondas cerebrais, *sham* e *sham*+G1 não apresentaram diferença significativa entre si durante todo o experimento ($p > 0,99$). Para a onda delta, os animais do grupo OACM+G1, a partir do sexto dia, apresentaram melhora significativa em relação ao grupo OACM (6ºDia: OACM: 0.23 ± 0.07 e OACM+G1: 0.42 ± 0.05 ; $p < 0,05$) e semelhante ao controle (*sham*: 0.48 ± 0.05 ; $p < 0,05$). Para as ondas teta, observa-se, para o grupo OACM+G1, uma tendência a melhora a partir do quinto dia, com tentativa de retorno a atividade basal ao longo dos 7 dias, sendo, além disso, diferente do seu correspondente sem tratamento (5ºDia: OACM: 0.10 ± 0.01 e OACM+G1: 0.19 ± 0.02 ; $p < 0,05$). Nas ondas alfa, há diferença entre os grupos submetidos ao AVEi somente no último dia de análise (7ºDia: OACM: 0.043 ± 0.009 e OACM+G1: 0.062 ± 0.005 ; $p < 0,05$). Para onda beta, nenhuma diferença foi observada entre os grupos submetidos a isquemia cerebral.

Conclusão

Assim sendo, nossos resultados indicam que a ativação do receptor GPER desempenha um papel fundamental na regulação da resposta elétrica do cérebro, após evento isquêmico. Isso pode-se traduzir como tentativa de reorganização neuronal e restabelecimento ao plano basal. Estes resultados são valiosos, pois, a partir de métodos não invasivos, aumentamos a compreensão da função do GPER no cérebro, e ainda sugere que este receptor possa ser um potencial alvo terapêutico para o tratamento do AVEi.

Apoio Financeiro

UFPA

Palavras-chaves: acidente vascular encefálico, eletroencefalograma, GPER

Terapia gênica neuroprotetora e regenerativa para a neurodegeneração glaucomatosa baseada na superexpressão do miR-17

Autores Raquel Almeida ¹, Caroline Ferreira ¹, Clarissa Cyrino ¹, Victor Matos ¹, Fernanda Cambraia ¹, Vinicius Ribas ¹
Instituição ¹ UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais (Av. Antônio Carlos, 6627, Pampulha - MG)

Resumo

Introdução

O glaucoma é um distúrbio neurodegenerativo caracterizado pela degeneração progressiva dos axônios que compõem o nervo óptico e posterior perda lenta das células ganglionares da retina (CGRs). É atualmente, a principal causa de cegueira irreversível em todo mundo e os tratamentos atuais para a doença se concentram em diminuir a pressão intraocular. Apesar do tratamento, em um determinado grupo de pacientes, a doença continua a progredir. Diante disso, torna-se necessário o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, focadas em proteger as CGRs da morte, os seus axônios da degeneração e simultaneamente ser capaz de promover a regeneração de axônios lesados.

Objetivo

Sendo assim, esse trabalho teve como objetivo testar a eficácia da terapia gênica neuroprotetora e regenerativa para o glaucoma, baseada na expressão forçada do miR-17.

Métodos

Vetores de vírus adeno-associado recombinante (rAAV) superexpressando o miR-17 (rAAV.miR-17) e expressando a proteína fluorescente mCherry (rAAV.CTRL) foram utilizados para transduzir neurônios corticais *in vitro* (Protocolo CEUA: 4/2017) e CGRs *in vivo* de ratos *Wistar* (Protocolo CEUA: 237/2018). A cultura neuronal foi submetida à lesão do tipo “scratch” e feita avaliação da regeneração neurítica *in vitro*. Nas análises *in vivo*, as CGRs foram transduzidas com os vetores virais, marcadas retrogradamente por FluoroGold e posteriormente feita a lesão do nervo óptico (LNO) por esmagamento.

Resultados

A quantificação mostrou que o vetor de rAAV.miR-17 promoveu um aumento estatisticamente significativo de $208 \% \pm 19$ (N = 4; P < 0.05) no tamanho dos neuritos. A quantificação foi realizada 28 dias após LNO e mostrou um aumento significativo no número de CGRs positivas para FluoroGold nas três regiões da retina analisadas, centro (rAAV.miR-17: $26 \pm 1,5$ x rAAV.CTRL: $6 \pm 0,7$), intermediária (rAAV.miR-17: $30 \pm 1,3$ x rAAV.CTRL: $7 \pm 1,2$) e periferia (rAAV.miR-17: $16 \pm 1,8$ x rAAV.CTRL: $5 \pm 0,7$), assim como na médias das três regiões (rAAV.miR-17: $24 \pm 1,4$ x rAAV.CTRL: $6 \pm 0,7$) (N = 4 (rAAV.CTRL); N = 6 (rAAV.miR-17); P < 0.05). Os resultados mostram que o miR-17 é capaz de aumentar a sobrevivência das CGRs. Análises de bioinformática usando a plataforma miRWalk permitiram identificar RNAs mensageiros alvos preditos e validados do miR-17 e as análises funcionais de ontologia gênica dos alvos preditos do miR-17 revelaram que o miR-17 regula genes envolvidos com processos de regeneração, degeneração e morte celular.

Conclusão

Em conclusão, o presente estudo demonstra um efeito neuroprotetor e regenerativo da terapia gênica baseada na superexpressão do miR-17 em modelos de neurodegeneração.

Apoio Financeiro

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais; Sociedade Internacional de Neuroquímica; Organização Internacional de Pesquisa do Cérebro e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

Palavras-chaves: miR-17, neurodegeneração glaucomatosa, terapia gênica

Efeitos da terapia celular com células mesenquimais da geleia de Wharton humanas em modelo animal de esclerose lateral amiotrófica.

Autores Leandro Coelho Teixeira Pinheiro ³, Michelle Guimarães de Mesquita Furtado ³, Renata Guedes de Jesus Gonçalves ³, Juliana Ferreira Vasques ³, Anna Beatriz Carvalhaes Vicente ³, Hanailly Ribeiro Gomes ³, Marina Pizzochero Pinheiro ³, Teresa Puig Pijuan ³, Marcelo Felipe Santiago ³, Rosalia Mendez Otero ³, Fernanda de Mello e Souza Valente Gubert ³

Instituição ³ IBCCF/UFRJ - Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (Av. Carlos Chagas Filho 373 - CCS - bloco G1-19, Cidade Universitária - Rio de Janeiro, RJ, CEP: 21941-902)

Resumo

Introdução

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa que leva a morte de neurônios motores, e consequentemente a uma perda progressiva da capacidade motora levando pacientes acometidos por essa doença a óbito por falência respiratória. Considerando a ausência de terapias efetivas, a terapia celular possui um alto potencial terapêutico devido a sua capacidade de atuar sobre os diversos tipos celulares envolvidos na fisiopatologia da ELA e a sua alta plasticidade de resposta sistêmica.

Objetivo

Avaliar o efeito da terapia celular na progressão dos sintomas e sobrevida de animais com ELA, bem como o efeito da terapia nos tipos celulares envolvidos nos mecanismos patológicos da doença.

Métodos

Como modelo de ELA, utilizamos camundongos B6SJL.SOD1-G93A. Analisamos os efeitos do transplante por via intravenosa em período pré-sintomático de células mesenquimais humanas da geleia de Warthon do cordão umbilical (hMSC). Para isso, avaliamos a progressão dos sintomas semanalmente por teste de rotarod e a sobrevida dos animais. Quantificamos o número de neurônios motores marcados contra ChAT e com NeuroTrace 5 e 7 semanas após a terapia, assim como, o efeito da terapia sobre a microglia imunomarcadas contra Iba-1 e CD68. Para avaliar o efeito sistêmico da terapia celular, analisamos por citometria de fluxo amostras de sangue e baço para a identificação de linfócitos T CD8, T CD4 e T Reg. Os experimentos foram aprovados pelo comitê de ética em pesquisa animal da UFRJ (CEUA049/19). Os dados foram analisados por análise estatísticas one-way ANOVA ou teste T.

Resultados

A terapia foi capaz de aumentar a sobrevida dos animais tratados (134,5 dias; n=14, p<0,05) em relação aos não tratados (126 dias; n=14) e atrasar a progressão dos sintomas dos animais tratados (108,8 segundos, n=16, p<0,05) em relação aos não tratados (62,14 segundos, n=15), avaliados pelo tempo de permanência no teste de rotarod na 17ª semana. Embora, a terapia celular não tenha aumentado a sobrevida de NM nos animais tratados (3,7 células/campo, n=6) em relação aos não tratados (3,08 células/campo, n=6), foi observado o aumento na área ocupada pela microglia em animais tratados (38,17% de área ocupada, n=6, p<0,05) em relação aos não tratados (30,47% de área ocupada, n=7) 5 semanas após o transplante. Neste mesmo período, foi observada redução no número de linfócitos na medula espinal nos animais tratados (8,22 células/hemisecção, n=6, p<0,05) em relação aos não tratados (15,95 células/hemisecção, n=7). No entanto, não houve diferença nos números de linfócitos TCD4 e TCD8 no baço e sangue periférico 5 semanas após a terapia. Analisados two-way ou one-way ANOVA.

Conclusão

Uma única injeção intravenosa de hMSC em período pré-sintomático é capaz de aumentar a sobrevida de animais com ELA e retardar a progressão de sintomas motores. No entanto, apesar de ter um efeito na microglia e no infiltrado linfocitário da medula espinal, a terapia não levou a um aumento na proteção de neurônios motores.

Apoio Financeiro: Decit/Ministério da Saúde, CNPq, FAPERJ

Palavras-chaves: Células mesenquimais, Esclerose latera amiotrófica, Terapia celular

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO E HIPERATIVIDADE EM CRIANÇAS NO BRASIL: EFETIVIDADE E CONSEQUÊNCIAS SOBRE O PERFIL COGNITIVO E EMOCIONAL NA VIDA ADULTA.

Autores Franco Souza ¹

Instituição ¹ UFPR - Universidade Federal do Paraná (Av. Cel. Francisco H. dos Santos, 100 - Jardim das Américas, Curitiba)

Resumo

Introdução

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, um dos mais comuns entre crianças e adolescentes, se caracteriza por apresentar níveis incapacitantes e inadequados de desatenção, hiperatividade e impulsividade. Os pacientes de TDAH também costumam apresentar transtornos de ansiedade, depressão e transtorno por uso de substâncias. Entre as hipóteses para a fisiopatologia do transtorno estão a hipofunção dopaminérgica em regiões corticais, límbicas e motoras, e o desbalanço entre os sistemas de inibição e ativação comportamental. Seu tratamento farmacológico de primeira escolha é o metilfenidato, fármaco estimulante do sistema nervoso central. Entretanto, há indicativos de aumento de comportamento tipo-depressivo em roedores que foram tratados com metilfenidato durante a adolescência.

Objetivo

Para inferir sobre esses possíveis resultados, conduzimos um estudo clínico retrospectivo (CAAE: 22782719.5.0000.0102) avaliando a relação do tratamento farmacológico do TDAH durante o desenvolvimento e a saúde mental de jovens adultos.

Métodos

Pedimos estudantes de graduação entre 18 e 30 anos, respondessem questionários socioeconômicos, histórico de diagnóstico de TDAH e tratamento farmacológico e histórico de saúde mental, além dos testes psicométricos ASRS-18 e DASS-21.

Resultados

A partir das respostas separamos os participantes, inicialmente, em 114 do Grupo Controle e 114 voluntários com diagnóstico de TDAH. Nossos resultados demonstram que o diagnóstico de TDAH parece ser fator de risco para redução de desempenho acadêmico (Controle=10,53% e TDAH=25,44%; $X^2=8,594$; $P=0,0034$), além de ser associado a outros transtornos psiquiátricos (Controle=46,49% e TDAH=73,68%; $X^2=17,58$; $P<0,0001$), e necessidade de tratamento farmacológico para eles (Controle=60,38% e TDAH=82,14%; $X^2=7,947$; $P=0,0048$). Depois separamos os participantes diagnosticados com TDAH em 3 grupos, os sem histórico de tratamento farmacológico, os que estavam recebendo o tratamento farmacológico, e os que já não recebiam mais tratamento farmacológico. Os resultados não apontaram diferença na intensidade de sintomas de TDAH entre os grupos (Sem Tratamento= $51,80\pm 8,4543$; Em Tratamento= $49,88\pm 10,0872$; Tratamento Finalizado= $48,72\pm 11,2285$; $P=0,4770$; $F=0,7452$), nem na ocorrência de outros transtornos psiquiátricos (Sem Tratamento=70%; Em Tratamento=76,92%; Tratamento Finalizado=71,87%; $X^2=0,5453$; $P=0,7613$) e intensidade de sintomas de depressão, ansiedade e estresse (Sem Tratamento= $35,70\pm 15,9052$; Em Tratamento= $30,50\pm 12,6126$; Tratamento Finalizado= $30,31\pm 13,7335$; $P=0,2060$; $F=1,603$). Contudo, a intensidade dos sintomas de TDAH parece ter interferido na intensidade de sintomas de depressão e ansiedade ($R^2=0,3794$; $P<0,0001$).

Conclusão

Concluimos que o metilfenidato não representou risco para a saúde mental dos nossos participantes.

Apoio Financeiro

A pesquisa foi financiada pela Fundação Araucária/PPSUS, por meio do convênio 054/2017.

Palavras-chaves: Metilfenidato, TDAH, Depressão

Estudo da ação da Angiotensina 1-7 na epilepsia: foco na neuromodulação do metabolismo de glutamato em astrócitos.

Autores Jéssica Rodrigues Pedro ¹, Andrey Costa Sartori ¹, Marina Prado Rubinho ¹, Isabela Maia de Carvalho ¹, Marília Gabriella Alves Goulart Pereira ¹

Instituição ¹ Unifal - Universidade Federal de Alfenas (Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700, Centro, Alfenas-Mg)

Resumo

Introdução

A epilepsia é uma das doenças neurológicas crônicas mais prevalentes no mundo, essa desordem do cérebro é identificada pela capacidade de gerar crises espontâneas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais que esta condição acarreta. A epileptogênese está diretamente relacionada ao desbalanço entre os neurotransmissores excitatórios e inibitórios, principalmente o glutamato e o GABA, respectivamente. Nesse cenário, os astrócitos tem papel fundamental, diminuindo a toxicidade do glutamato em excesso na fenda sináptica, através da recaptação feita pelos transportadores astrocíticos de glutamato, sendo os principais, GLAST E GLT-1. Várias evidências, sugerem o envolvimento dos componentes do SRA cerebral na epilepsia, e em outros distúrbios neurológicos.

Objetivo

Neste contexto, analisamos a ação da Ang-(1-7) e seu possível papel neuroprotetor, principalmente na neuromodulação do metabolismo de glutamato em astrócitos, para isso estudamos transportadores e enzimas envolvidas no metabolismo do glutamato, utilizando o modelo de epilepsia *in vitro*.

Métodos

Para a realização dos experimentos, realizamos uma cultura primária de astrócitos isolados do córtex frescos, coletado de ratos neonatos (CEUA 0004/2021) e para realizar o modelo de epilepsia *in vitro*, utilizamos excesso de glutamato extracelular (1mM). As células foram incubadas com Ang-(1-7) (1nM) e o antagonista do receptor Mas, A779 (10 µM). Em seguida, foram fixadas e submetidas à imunofluorescência para GFAP (proteína ácida fibrilar glial), GLAST e GLT-1 (transportadores de glutamato). Os valores obtidos com a quantificação do sinal fluorescente foram plotados e analisados utilizando-se o programa Graph-Pad Prism (GraphPad, San Diego, CA).

Resultados

A Ang-(1-7) promoveu aumento da expressão de GFAP (100%, $p < 0,05$) no córtex no modelo *in vitro* de epilepsia. Em condições fisiológicas, a Ang-(1-7) demonstrou ter um possível efeito na regulação da homeostase de glutamato, diminuindo a expressão de GLAST em 50% ($p < 0,01$), independente do receptor MAS, pois o antagonista não foi capaz de reverter o efeito. Já no modelo *in vitro* de epilepsia, a Ang-(1-7) aumentou entre 50 e 60% ($p < 0,05$) a expressão de ambos transportadores. Porém, a ação de Ang- (1-7) na expressão dos receptores de glutamato parece não ocorrer via ligação ao receptor Mas. No modelo de indução da epileptogênese por glutamato nos astrócitos, o aumento da expressão dos receptores é um fator importante para evitar a excitotoxicidade do glutamato, evitando possíveis mecanismos que levam a morte celular.

Conclusão

A Ang-(1-7) parece ter um efeito neuroprotetor no córtex, aumentando ou diminuindo a expressão dos transportadores de glutamato, conforme a demanda metabólica, com o propósito de manter a homeostase. Assim, esse peptídeo pode ser uma molécula promissora para futuros estudos de neuroproteção nos processos epileptogênicos.

Apoio Financeiro

FAPEMIG, CNPq, Capes, Unifal-MG.

Palavras-chaves: epilepsia, astrócitos, Ang-(1-7)

G1, agonista seletivo GPER, melhora os índices na eletroencefalografia quantitativa e reduz a área de infarto em modelo de isquemia cerebral.

Autores João Cleiton Martins Rodrigues ¹, Luan Oliveira Ferreira ¹, Rafael Dias de Souza ¹, Arnaldo Jorge Martins-Filho ², Edmar Tavares da Costa ¹, Elizabeth Sumi Yamada ¹, Moisés Hamoy ¹, Dielly Catrina Favacho Lopes ¹
Instituição ¹ UFPA - Universidade Federal do Pará (R. Augusto Corrêa, 01 - Guamá, Belém - PA, 66075-110), ² IEC - Instituto Evandro Chagas (Av. Alm. Barroso, 492 - São Brás, Belém - PA, 66093-020)

Resumo

Introdução

O acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) é uma das principais doenças que causa comprometimento funcional e déficit motor. Nesse sentido, tem-se na literatura que mulheres durante o menacme possuem melhor prognóstico do que homens em relação ao AVEi, e que esse fator diminui após a menopausa, sugerindo participação estrogênica no processo. Nesse contexto, a eletroencefalografia quantitativa (EEGq) surge como um método não-invasivo que resulta em informações em tempo real sobre a função e atividade cerebral.

Objetivo

O objetivo desse trabalho foi investigar os potenciais efeitos do G1, agonista seletivo do receptor de estrógeno acoplado à proteína G (GPER) nos índices do EEGq e na área de lesão, em modelo murinho de isquemia cerebral pela oclusão da artéria cerebral média (OACM).

Métodos

Neste estudo foram usados 34 ratos Wistar machos (280-320g e 10-12 semanas de idade; CEUA: 4751150916) divididos em quatro grupos (n = 6-11 animais/por grupo): sham, sham+G1, OACM e OACM+G1. Os animais foram submetidos à OACM por 30 minutos, seguidos de 7 dias de reperfusão. Após 4:30 horas da OACM, os animais receberam G1 (30 µg/kg), além de doses diárias durante os 6 dias consecutivos. Além disso, os registros eletroencefalográficos (medidos em mV2/HzX10-3) foram realizados diariamente, a área de lesão foi mensurada ao final e a análise estatística com o teste Anova uma via foi realizada.

Resultados

Para os índices do EEGq, *sham* e *sham*+G1 não apresentaram diferença significativa entre si durante todo o experimento ($p > 0,99$). Neste trabalho, observamos, para o índice DAR (razão delta/alfa), que no terceiro dia houve um aumento significativo para o grupo OACM (10.42 ± 1.94), porém o tratamento com G1 atenuou esse efeito (4.99 ± 2.47 ; $p < 0,05$), sugerindo uma contenção das descargas elétricas causadas por isquemia cerebral que podem levar a dano cerebral permanente. Em relação ao índice DTR (razão delta/teta), observamos que os animais no grupo OACM apresentaram valores elevados durante todo o período avaliado, o que reforça o distúrbio da atividade elétrica de ondas teta neste período, e o tratamento com G1 foi capaz de atenuar significativamente esse aumento no 7º dia (OACM: 2.71 ± 1.00 e OACM+G1: 1.63 ± 0.27 ; $p < 0.05$). Na histologia, a porcentagem de área acometida do hemisfério ipsilateral a lesão foi significativamente menor no grupo submetido a OACM e tratado com G1 (OACM: $49.6 \pm 5.5\%$ e OACM+G1: $13.6 \pm 4.2\%$; $p < 0,05$).

Conclusão

Assim sendo, nossos achados indicam que a ativação do GPER, via G1, desempenha um papel importante na regulação da resposta elétrica do cérebro, após evento isquêmico. Além disso, mostrou-se capaz de conter o dano cerebral causado pela isquemia, sugerindo um efeito neuroreparador e de controle de danos. Esses resultados são importantes, pois os dados eletrofisiopatológicos e histológicos corroboram para que o GPER possa ser um futuro alvo farmacológico no tratamento do AVEi.

Apoio Financeiro

Suporte Financeiro: UFPA

Palavras-chaves: Acidente vascular encefálico, GPER, Eletroencefalografia

Efeitos do transplante intraperitoneal de células-tronco mesenquimais da geleia de Wharton humanas em modelo animal de esclerose lateral amiotrófica

Autores Renata Guedes de Jesus Gonçalves ¹, Leandro Coelho Teixeira Pinheiro ¹, Juliana Ferreira Vasques ¹, Marcelo Felipe Santiago ¹, Rosalia Mendez Otero ¹, Fernanda Gubert ²

Instituição ¹ IBCCF-UFRJ - Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho- Universidade Federal do Rio de Janeiro (Av. Carlos Chagas Filho 373 - CCS - bloco G1-19, Cidade Universitária - Rio de Janeiro, RJ, CEP: 21941-902), ² ICB-UFRJ - Instituto de Ciências Biomédicas- Universidade Federal do Rio de Janeiro (Avenida Carlos Chagas, 373, bloco K, 2 andar, sala27 Cidade Universitária - CEP: 21 941 902.)

Resumo

Introdução

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa caracterizada pela disfunção e morte dos neurônios motores que acarreta paralisia progressiva e irreversível, levando os pacientes ao óbito entre 3 e 5 anos após o diagnóstico. Atualmente, os fármacos utilizados no tratamento da ELA têm efeito modesto na progressão da doença, sendo essencial a busca por estratégias terapêuticas efetivas em alterar os mecanismos fisiopatológicos da doença. Nesse contexto, a terapia celular se destaca como uma abordagem promissora no tratamento da ELA.

Objetivo

Avaliar a biodistribuição de hMSC transplantadas por via intraperitoneal e o efeito da terapia celular na progressão dos sintomas motores e na sobrevivência de animais com ELA.

Métodos

Camundongos transgênicos com múltiplas cópias do gene SOD1 humano com a mutação patológica G93A foram utilizados como modelo de ELA e submetidos ao transplante de células-tronco mesenquimais humanas da geleia de Wharton do cordão umbilical (hMSC) por via intraperitoneal. As injeções foram realizadas em períodos pré- e pós-sintomático nas 11^a, 15^a, 17^a e 19^a semanas de vida (1x10⁶ células/injeção). A distribuição sistêmica das hMSC foi avaliada 24 horas após o transplante de células marcadas com isótopo radioativo de tecnécio. O peso corporal dos animais foi monitorado semanalmente, assim como a função motora e a força muscular, através dos testes de rotarod e grip strength, respectivamente. Os experimentos foram aprovados pelo comitê de ética em pesquisa animal da UFRJ (nº 029/21). Os dados foram analisados por análise estatísticas one-way ANOVA ou teste T.

Resultados

O padrão de distribuição sistêmica das hMSC foi semelhante entre os animais selvagens (n=3) e doentes (n=2), sendo a radiação detectada por mg de tecido significativamente maior ($p < 0,01$) na medula (cervical- $17725 \pm 658,4 \mu\text{Ci/mg}$; lombar- $12194 \pm 2931 \mu\text{Ci/mg}$) em comparação com o cérebro ($3284 \pm 691,3 \mu\text{Ci/mg}$). Nos animais doentes, os valores obtidos foram ainda maiores na região lombar ($27852 \mu\text{Ci/mg}$). A terapia não alterou a média de sobrevivência dos animais [(hSOD1(G93A), 21 semanas, n=11; veículo (meio DMEM com DNase), 20 semanas, n=13; hMSC, 20 semanas, n=8)], mas atrasou a redução do peso corporal, que foi significativamente maior na 17^a semana em comparação com o grupo veículo (veículo, $19,88 \text{g} \pm 0,39$, n=13; hMSC, $21,46 \text{g} \pm 0,29$, n=8; $p < 0,05$). Embora os testes funcionais não tenham revelado diferenças significativas na progressão da doença, a injeção de hMSC na 15^a semana (início dos sintomas) retardou o declínio motor nas duas semanas subsequentes (16^a semana: $1,18 \pm 0,14$, $p < 0,01$; 17^a semana: $1,01 \pm 0,18$, $p < 0,01$; n=8) em comparação com o veículo (16^a semana: $0,64 \pm 0,09$; 17^a semana: $0,50 \pm 0,12$; n=13).

Conclusão

Nossos resultados sugerem um maior tropismo das hMSC para a região lombar da medula nos animais com ELA, área de maior degeneração de motoneurônios, e indicam um efeito positivo da terapia celular na manutenção do peso corporal e da capacidade motora dos animais doentes.

Apoio Financeiro: FAPERJ, CNPQ, DECIT/MINISTÉRIO DA SAÚDE

Palavras-chaves: células-tronco mesenquimais, esclerose lateral amiotrófica, terapia celular

Trealose apresenta efeitos neuroprotetores em modelo de Trauma Cranioencefálico severo em camundongos

Autores Vitória Girelli de Oliveira ¹, Nathan Ryzewski Strogulski ¹, Afonso Kopczynski de Carvalho ¹, Marcelo Salimen Rodolphi ¹, Paola dos Santos Lopes ¹, Randhall Bruce Kreismann Carteri ¹, Jean Pierre Oses ², Gisele Hansel ³, Luis Valmor Cruz Portela ¹

Instituição ¹ UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Ramiro Barcelos, 2600, Porto Alegre, RS, Brasil), ² FURG - Universidade Federal do Rio Grande (Av. Itália, s/n - km 8 - Carreiros, Rio Grande - RS), ³ PUCRS - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (Av. Ipiranga, 6681 - Partenon, Porto Alegre - RS - Brasil)

Resumo

Introdução

O Trauma Cranioencefálico (TCE) é definido por um dano ao cérebro resultante de uma força mecânica externa, tal como um movimento brusco de aceleração e desaceleração, um impacto ou uma onda de choque. Além dos danos primários, físicos, os danos secundários levam a uma cascata de eventos bioquímicos que culminam em morte celular, acúmulo de proteínas neurotóxicas e piora nos parâmetros bioenergéticos. A autofagia é o principal mecanismo de degradação de organelas disfuncionais e agregados protéicos, sendo esse afetado após o TCE.

Objetivo

O objetivo deste trabalho é avaliar o efeito neuroprotetor da Trealose, um indutor da autofagia, em um modelo animal de TCE severo.

Métodos

Camundongos C57/BL6 machos adultos (90 dias) foram submetidos à craniotomia (CEUA: #29844) e posteriormente separados em três grupos: animais submetidos ao TCE severo com acesso à água (CCI) ou Trealose 3% (TRE); ou submetidos à craniotomia com acesso à água (SHAM). Os animais foram eutanasiados após 14 dias. Os parâmetros bioquímicos analisados foram a respirometria de alta resolução; a viabilidade celular dos sinaptossomas através do método MTT; e a produção de H₂O₂, utilizando Amplex Red. O conteúdo mitocondrial e o lisossomal foram avaliados utilizando citometria de fluxo. Para analisar o imunoc conteúdo das proteínas TOM20, pAMPK/AMPK, pTau^{Ser396}/Tau e Catepsina B, foi realizado Western Blotting do tecido hipocámpal. Os parâmetros cognitivos foram avaliados 13 dias após o TCE através do protocolo Morris Water Maze (MWM). A análise estatística foi calculada através da ANOVA de duas vias seguida de post-hoc de Tukey. Foi considerada significância estatística quando $p < 0.05$.

Resultados

O tratamento com Trealose foi capaz de atenuar os danos cognitivos e a diminuição da viabilidade celular ocasionados pelo TCE. Complementarmente, a diminuição do conteúdo mitocondrial e lisossomal após o TCE é atenuada no grupo TRE, enquanto a piora do fluxo de oxigênio no complexo I (CI) e CI + CII é revertida após o tratamento. O grupo TRE apresentou reversão do aumento de produção de H₂O₂ ocasionado pelo TCE. Observou-se diminuição do imunoc conteúdo de TOM20 no grupo CCI, assim como maior ativação de AMPK, regulador autofágico, e menor acúmulo de pTau no grupo TRE.

Conclusão

O tratamento com Trealose apresenta efeito protetor sobre parâmetros mitocondriais, conteúdo lisossomal e pTau através da ativação de AMPK, resultando em benefícios cognitivos.

Apoio Financeiro

CAPES, CNPq

Palavras-chaves: Autofagia, Neurodegeneração, Trauma Cranioencefálico

Trealose apresenta efeitos neuroprotetores em modelo de Trauma Cranioencefálico severo em camundongos

Autores Vitória Girelli de Oliveira ¹, Nathan Ryzewski Strogulski ¹, Afonso Kopczynski de Carvalho ¹, Marcelo Salimen Rodolphi ¹, Paola dos Santos Lopes ¹, Randhall Bruce Kreismann Carteri ¹, Jean Pierre Oses ², Gisele Hansel ³, Luis Valmor Cruz Portela ¹

Instituição ¹ UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Ramiro Barcelos, 2600, Porto Alegre, RS, Brasil), ² FURG - Universidade Federal do Rio Grande (Av. Itália, s/n - km 8 - Carreiros, Rio Grande - RS), ³ PUCRS - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (Av. Ipiranga, 6681 - Partenon, Porto Alegre - RS - Brasil)

Resumo

Introdução

O Trauma Cranioencefálico (TCE) é definido por um dano ao cérebro resultante de uma força mecânica externa, tal como um movimento brusco de aceleração e desaceleração, um impacto ou uma onda de choque. Além dos danos primários, físicos, os danos secundários levam a uma cascata de eventos bioquímicos que culminam em morte celular, acúmulo de proteínas neurotóxicas e piora nos parâmetros bioenergéticos. A autofagia é o principal mecanismo de degradação de organelas disfuncionais e agregados protéicos, sendo esse afetado após o TCE.

Objetivo

O objetivo deste trabalho é avaliar o efeito neuroprotetor da Trealose, um indutor da autofagia, em um modelo animal de TCE severo.

Métodos

Camundongos C57/BL6 machos adultos (90 dias) foram submetidos à craniotomia (CEUA: #29844) e posteriormente separados em três grupos: animais submetidos ao TCE severo com acesso à água (CCI) ou Trealose 3% (TRE); ou submetidos à craniotomia com acesso à água (SHAM). Os animais foram eutanasiados após 14 dias. Os parâmetros bioquímicos analisados foram a respirometria de alta resolução; a viabilidade celular dos sinaptossomas através do método MTT; e a produção de H₂O₂, utilizando Amplex Red. O conteúdo mitocondrial e o lisossomal foram avaliados utilizando citometria de fluxo. Para analisar o imunoc conteúdo das proteínas TOM20, pAMPK/AMPK, pTau^{Ser396}/Tau e Catepsina B, foi realizado Western Blotting do tecido hipocámpal. Os parâmetros cognitivos foram avaliados 13 dias após o TCE através do protocolo Morris Water Maze (MWM). A análise estatística foi calculada através da ANOVA de duas vias seguida de post-hoc de Tukey. Foi considerada significância estatística quando $p < 0.05$.

Resultados

O tratamento com Trealose foi capaz de atenuar os danos cognitivos e a diminuição da viabilidade celular ocasionados pelo TCE. Complementarmente, a diminuição do conteúdo mitocondrial e lisossomal após o TCE é atenuada no grupo TRE, enquanto a piora do fluxo de oxigênio no complexo I (CI) e CI + CII é revertida após o tratamento. O grupo TRE apresentou reversão do aumento de produção de H₂O₂ ocasionado pelo TCE. Observou-se diminuição do imunoc conteúdo de TOM20 no grupo CCI, assim como maior ativação de AMPK, regulador autofágico, e menor acúmulo de pTau no grupo TRE.

Conclusão

O tratamento com Trealose apresenta efeito protetor sobre parâmetros mitocondriais, conteúdo lisossomal e pTau através da ativação de AMPK, resultando em benefícios cognitivos.

Apoio Financeiro

CAPES, CNPq

Palavras-chaves: Autofagia, Neurodegeneração, Trauma Cranioencefálico

Avaliação em Modelo Murino da Própolis Verde como Aliada Terapêutica a Possíveis Danos Cognitivos Subsequentes à Hiperóxia

Autores Ana Luiza Sciandretti de Albuquerque ¹, Kenzawin Adlitz Pereira ¹, Thalles de Freitas Castro ¹, Daiane Fátima Engel ¹, Frank Silva Bezerra ¹, Sandra Aparecida Lima de Moura ¹, Katiane Oliveira Pinto Coelho Nogueira ¹
Instituição ¹ UFOP - Universidade Federal de Ouro Preto (Rua Quatro, 786, Bauxita, Ouro Preto)

Resumo

Introdução

O gás oxigênio (O₂) é um dos elementos principais para a manutenção da vida dos seres aeróbicos. A introdução de O₂ não fisiológico no organismo como, por exemplo, através da ventilação mecânica, gera a hiperóxia e, conseqüentemente, um quadro de desequilíbrio redox. O excesso de espécies reativas de oxigênio pode levar a apoptose de neurônios no hipocampo, causando deficiências cognitivas e prejuízos à memória declarativa. Assim, o estudo de substâncias naturais como a própolis verde, exudato vegetal produzido por abelhas, que, além de possuir atividade antioxidante, tem em sua composição compostos capazes de atravessar a barreira hematoencefálica, é uma alternativa promissora para o desenvolvimento de novos tratamentos.

Objetivo

Avaliar a ação antioxidante da própolis verde no desequilíbrio redox induzido por hiperóxia em modelo murino.

Métodos

Foram utilizados grupos de 8 camundongos (C57BL/6), divididos em G1 - recebeu solução salina (0,9%) em condição de normóxia; G2 - recebeu solução salina (0,9%) em condição de hiperóxia (100% de O₂) normobárica e G3 - recebeu extrato da própolis (50 mg/kg) em condição de hiperóxia (100% de O₂) normobárica. Os grupos foram submetidos aos procedimentos experimentais por 12h ou 24h e receberam seus tratamentos por gavagem, sendo administradas uma dose a cada 12 horas (CEUA nº 3864110820). Ao final dos experimentos, os camundongos foram submetidos ao teste de reconhecimento do objeto novo para avaliação cognitiva. Na fase de familiarização, os animais foram apresentados a dois objetos idênticos pelo tempo de 5 minutos. Após intervalo de 30 minutos, os animais foram apresentados a um dos objetos já explorados e a um objeto novo pelo período de 5 minutos. Os resultados dos tempos de interação registrados foram submetidos ao teste One-sample t test com valor médio hipotético igual a 50 e significância de p<0,05.

Resultados

Foi verificado no tempo de 12h que os grupos G1 e G3, tiveram preferência pelo objeto novo, apresentando médias reais de exploração para o objeto antigo de 22,55% para o grupo controle e 33,44% para o grupo hiperóxia/própolis, enquanto para o objeto novo os valores das médias foram 77,45% e 66,56% respectivamente. Já o grupo G2 não mostrou preferência entre os objetos antigo e novo, mantendo média real de exploração de 50% entre os objetos. Os mesmos resultados foram observados no tempo de 24h, com variações não significativas entre as médias reais de exploração do objeto antigo (G1 - 39,74% e G3 - 23,09%) e do objeto novo (G1 - 60,26% e G3 - 76,91%), mostrando que em ambos os tempos os animais dos grupos G1 e G3 conseguiram identificar a troca de objetos proposta pelo teste comportamental. Já os animais que foram submetidos a hiperóxia e não receberam o tratamento com a própolis (G2) não foram capazes de reconhecer o novo objeto.

Conclusão

Assim, concluímos a partir da análise dos resultados supracitados que o extrato da própolis foi capaz de minimizar os efeitos da hiperóxia sobre a memória declarativa dos camundongos.

Apoio Financeiro

CNPq, FAPEMIG, UFOP

Palavras-chaves: Hipocampo, Hiperóxia, Propólis Verde

EFETOS DO EXTRATO DE AÇAÍ (*Euterpe oleracea* MART.) EM MODELO IN VIVO DE ISQUEMIA CEREBRAL

Autores RAFAEL DIAS DE SOUZA ¹, João Cleiton Martins Rodrigues ¹, LUAN OLIVEIRA FERREIRA ¹, VITÓRIA CORRÊA SANTOS ¹, LAINE CELESTINO PINTO ¹, ARNALDO JORGE MARTINS-FILHO ^{2,1}, DIELLY CATRINA FAVACHO LOPES ¹

Instituição ¹ UFPA - UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ (R. Augusto Corrêa, 01 - Guamá, Belém - PA, 66075-110), ² IEC-PA - INSTITUTO EVENDRO CHAGAS (Rodovia BR-316 km 7 s/n - Levilândia, PA, 67030-000)

Resumo

Introdução

O acidente vascular encefálico isquêmico (AVE) é uma das principais causas de mortes no mundo. A isquemia cerebral causa falência bioenergética, excitotoxicidade, estresse oxidativo, neuroinflamação, disfunção da barreira hematoencefálica culminando na morte de neurônios, glia e células endoteliais. Compostos antioxidantes, podem atenuar os danos causados em um AVE. O açaí (*Euterpe oleracea* Mart.) é um fruto amazônico muito difundido na alimentação, uso industrial e científico. Possui coloração arroxeada, a qual se deve a grande quantidade de antocianinas e outros flavonoides antioxidantes.

Objetivo

Investigar ação neuroprotetora do extrato de açaí em ratos após AVE isquêmico através de parâmetros comportamentais e histológicos.

Métodos

Foram utilizados 40 ratos machos adultos da linhagem Wistar (CEUA-UFPA: 1225030320). Os animais foram submetidos à oclusão da artéria cerebral média (OACM) por 30 minutos com acompanhamento e tratamento por 7 dias. Os animais receberam o extrato de açaí por gavagem, uma vez ao dia, na dose de 50 mg/mL/kg, sendo avaliados diariamente o ganho de peso, ingestão de comida e déficit neurológico. Ao final dos experimentos, os encéfalos foram coletados para análise histológica (volume de infarto). Os dados foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão, analisados por ANOVA dois critérios e pós-teste Tukey.

Resultados

Em relação ao ganho de peso dos grupos *sham* e *sham* + açaí ($n = 8$ animais/grupo) apresentaram ganho de peso de $57,68g \pm 21,74$ e $47,35g \pm 11,90$, respectivamente, enquanto os animais dos grupos isquemia e isquemia + açaí ($n = 12$ animais/grupo) apresentaram ganho de $19,17g \pm 18,17$ e $6,92g \pm 19,77$, respectivamente, mostrando que a cirurgia exerceu efeito sobre o ganho de peso em relação aos dos grupos *sham* ($p < 0,0001$), contudo o tratamento com açaí não mostrou efeito significativo ($p > 0,05$). A ingestão de comida apresentou diferenças estatísticas somente no primeiro dia após a OACM, onde foram observadas diferenças entre os grupos *sham* ($28,53g \pm 6,9$) vs isquemia ($2,6g \pm 0,5$; $p = 0,0314$); vs isquemia + açaí ($2,7g \pm 0,2$, $p = 0,0318$), entre *sham* + açaí ($26,7g \pm 10,7$) vs isquemia ($p = 0,0491$) e vs isquemia + açaí com ($p = 0,0497$). Na avaliação do déficit neurológico, os animais dos grupos *sham* não apresentaram déficits neurológicos, entretanto, foi observado diferenças entre os grupos *sham* e os grupos isquemia ($p < 0,0001$). Ainda, foi encontrado diferenças entre isquemia vs isquemia + açaí (1º dia, $p = 0,0185$; e 6º dia, $p = 0,0334$). Da mesma forma, para o volume de infarto, não foi observado lesão nos grupos *sham* (ambos com 0 cm^3); no entanto, diferença significativa foi notada quando comparados aos grupos isquemia ($0,159 \text{ cm}^3 \pm 0,04$) e isquemia + açaí ($0,165 \text{ cm}^3 \pm 0,07$; $p < 0,0001$, para todas as comparações), contudo, o açaí não foi capaz de atenuar este fenômeno ($p = 0,9951$).

Conclusão

O extrato de açaí não exerceu qualquer efeito contra os danos induzidos pela OACM em ratos Wistar sob nossas condições experimentais.

Apoio Financeiro

CNPq; UFPA. PNBC - UFPA

Palavras-chaves: Euterpe olecare, Isquemia cerebral, Neuroproteção