



Universidade: presente!

UFRGS
PROPESQ



21. 25. OUTUBRO • CAMPUS DO VALE

XXXI SIC



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
A HIPÓXIA-ISQUEMIA NEONATAL INDUZIDA EM DIFERENTES ESTÁGIOS DO DESENVOLVIMENTO DE RATOS
WISTAR TEM PROGNÓSTICOS DISTINTOS:
BUSCA POR MECANISMOS E ALVOS TERAPÊUTICOS.



Introdução

A hipóxia-isquemia neonatal (HI) causa severas sequelas e faz parte da etiologia de diversas patologias neurológicas como a epilepsia, o autismo, o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), dentre outros. Já é bem descrito que o mesmo protocolo experimental de HI que causa danos cognitivos e teciduais significativos em animais no dia pós-natal 7 (DPN7), ou HI-P7, não causa danos em animais mais jovens (HI-P3). Fatores que culminam na diferença de resposta à HI, tais como as diferenças metabólicas relacionadas à idade dos animais, ainda não totalmente conhecidos. Diferenças no metabolismo encefálico observados durante estes estágios parecem estar entre os fatores que mais contribuem para a diferença de severidade na lesão. Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo investigar os efeitos da lesão hipóxico-isquêmica induzida em diferentes estágios do desenvolvimento através de parâmetros comportamentais, histológicos e da captação de glicose encefálica.

Metodologia

Neste estudo foram utilizadas 12 ratas fêmeas Wistar com idade superior a 90 dias e suas proles obtidas do Biotério Setorial do Departamento de Bioquímica UFRGS, Porto Alegre, RS. Cada rata possuía uma ninhada de 8-10 filhotes machos nascidos no mesmo dia, mas de 3 mães diferentes para evitar o “efeito ninhada”. Nos filhotes, foi realizada a hipóxia-isquemia aos 3, 7 ou 11 dias de vida (oclusão da artéria carótida direita, seguida de FiO₂ 8% por 90 minutos). Os animais foram submetidos ao imageamento do rádio-fármaco 18F-FDG por μPET 24h e 72h após a HI. Testes comportamentais como o Labirinto Aquático de Morris e a Escada Horizontal, foram utilizados para avaliar os déficits motores e cognitivos entre os DPNs 60 e 75. A eutanásia dos animais ocorreu entre os DPNs 78-88, onde foram submetidos à perfusão transcardíaca para realização da análise histológica.

Resultados

O teste da Escada Horizontal demonstrou que a lesão não causou déficits motores significativos. Já no teste do Labirinto Aquático de Morris, observou-se que a HI causa danos cognitivos mais severos quando a lesão é induzida em fases mais posteriores de desenvolvimento. A análise histológica seguiu um padrão semelhante ao do Labirinto Aquático de Morris, com danos teciduais maiores nos animais cuja lesão foi induzida em períodos mais tardios de desenvolvimento, tendo o hipocampo como a região mais afetada.

O imageamento por μPET demonstrou um hipometabolismo no lado ipsilateral à oclusão da carótida apenas nos animais HI-P11, principalmente 72h após a lesão. Além disso, observamos que o imageamento por PET scan feito 72h após a lesão apresentou correlação moderada/forte com o desempenho cognitivo dos animais na idade adulta.

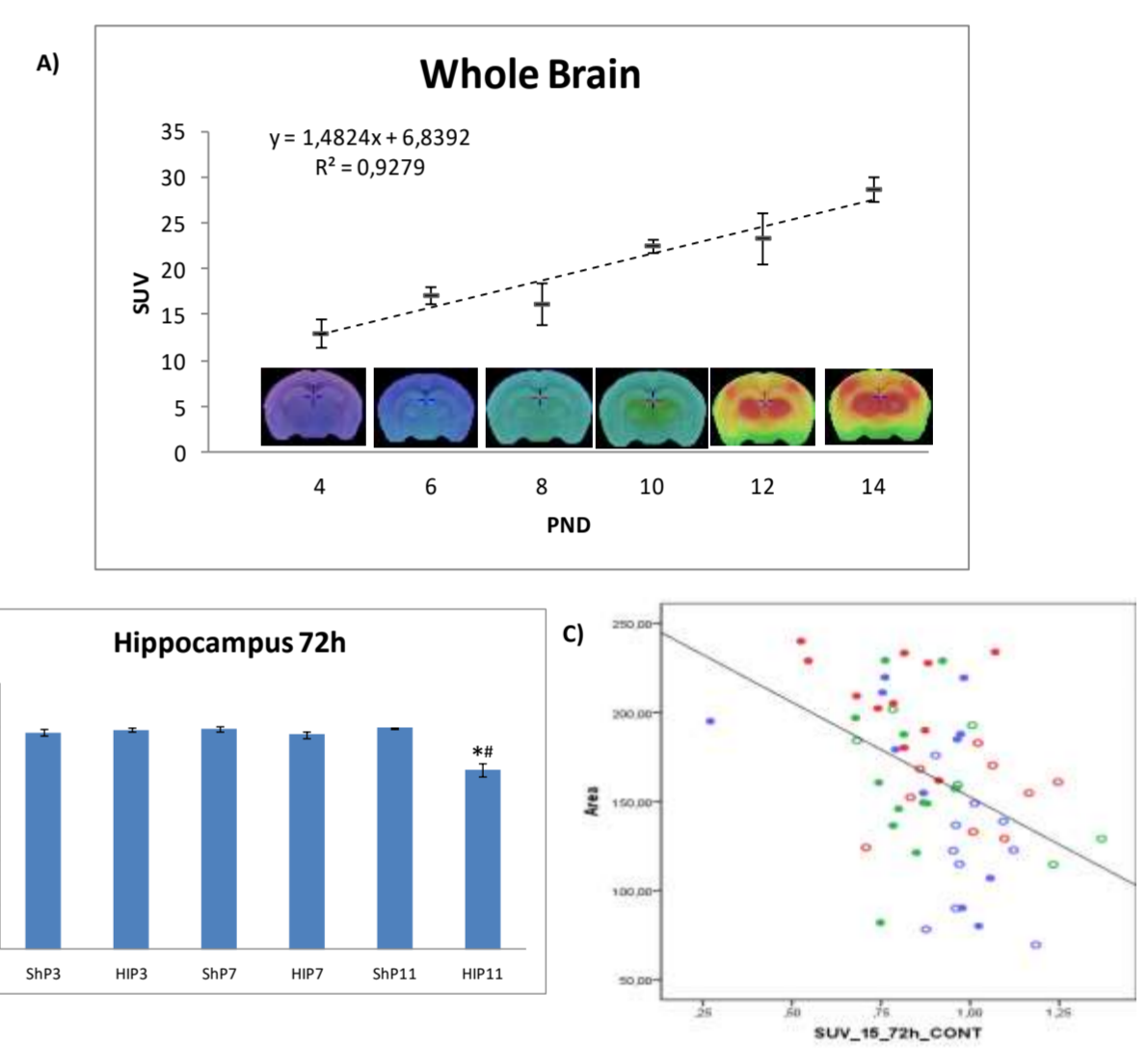


Figura: A) Curva de captação de glicose pelo encéfalo nas diferentes idades. Captação de glicose expressa em standard uptake value (SUV) em cada dia pós-natal (PND). Regressão linear das médias de cada dia com r^2 e equação da reta representados no lado superior esquerdo do gráfico. Dados expressos em média \pm erro padrão (n=8-10 por grupo, p<0.05). **B)** Razão ipsi/contralateral da captação de SUV em cada estrutura 72h. **C)** Correlação entre parâmetros do imageamento 72 horas após a lesão e desempenho cognitivo na idade adulta. Regressão múltipla hierárquica incluindo 9 fatores mostrados na parte inferior esquerda da figura (A=lado esquerdo, B=lado direito, BA=razão ipsi/contralateral e Contr=dados normalizados pela média de cada Sham) foram associados na variável de correlação de 72h (Corr_72h), enquanto a performance no 5º dia de treino do labirinto aquático de Morris foi usado como desfecho cognitivo.

Conclusão

O encéfalo em fases mais precoces do desenvolvimento possui uma “neuroproteção intrínseca”, observada tanto em parâmetros cognitivos, quanto histológicos e de imageamento. O estudo dos mecanismos que conferem essa proteção pode identificar alvos terapêuticos promissores para o tratamento dessa patologia. Por fim, a possibilidade de se prever a severidade da lesão cognitiva na idade adulta com o imageamento nos primeiros dias pós-lesão pode ser de grande utilidade para o tratamento clínico de pacientes acometidos pela hipóxia-isquemia neonatal.

Referencias

- Volpe, J. J. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *The Lancet Neurology* 8, 110–124 (2009).
- Ferriero, D. M. Oxidant mechanisms in neonatal hypoxia-ischemia. *Dev. Neurosci.* 23, 198–202 (2001).
- Berger, R. & Garnier, Y. Pathophysiology of perinatal brain damage. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 30, 107–134 (1999).
- Pereira, L. O. et al. Long-term effects of environmental stimulation following hypoxia-ischemia on the oxidative state and BDNF levels in rat hippocampus and frontal cortex. *Brain Res.* 1247, 188–195 (2009).
- Sanches, E. F., Arteni, N., Nicola, F., Aristimunha, D. & Netto, C. A. Sexual dimorphism and brain lateralization impact behavioral and histological outcomes following hypoxia-ischemia in P3 and P7 rats. *Neuroscience* 290, 581–593 (2015)
- Arteni, N. S., Salgueiro, J., Torres, I., Achaval, M. & Netto, C. A. Neonatal cerebral hypoxia-ischemia causes lateralized memory impairments in the adult rat. *Brain Res.* 973, 171–178 (2003).

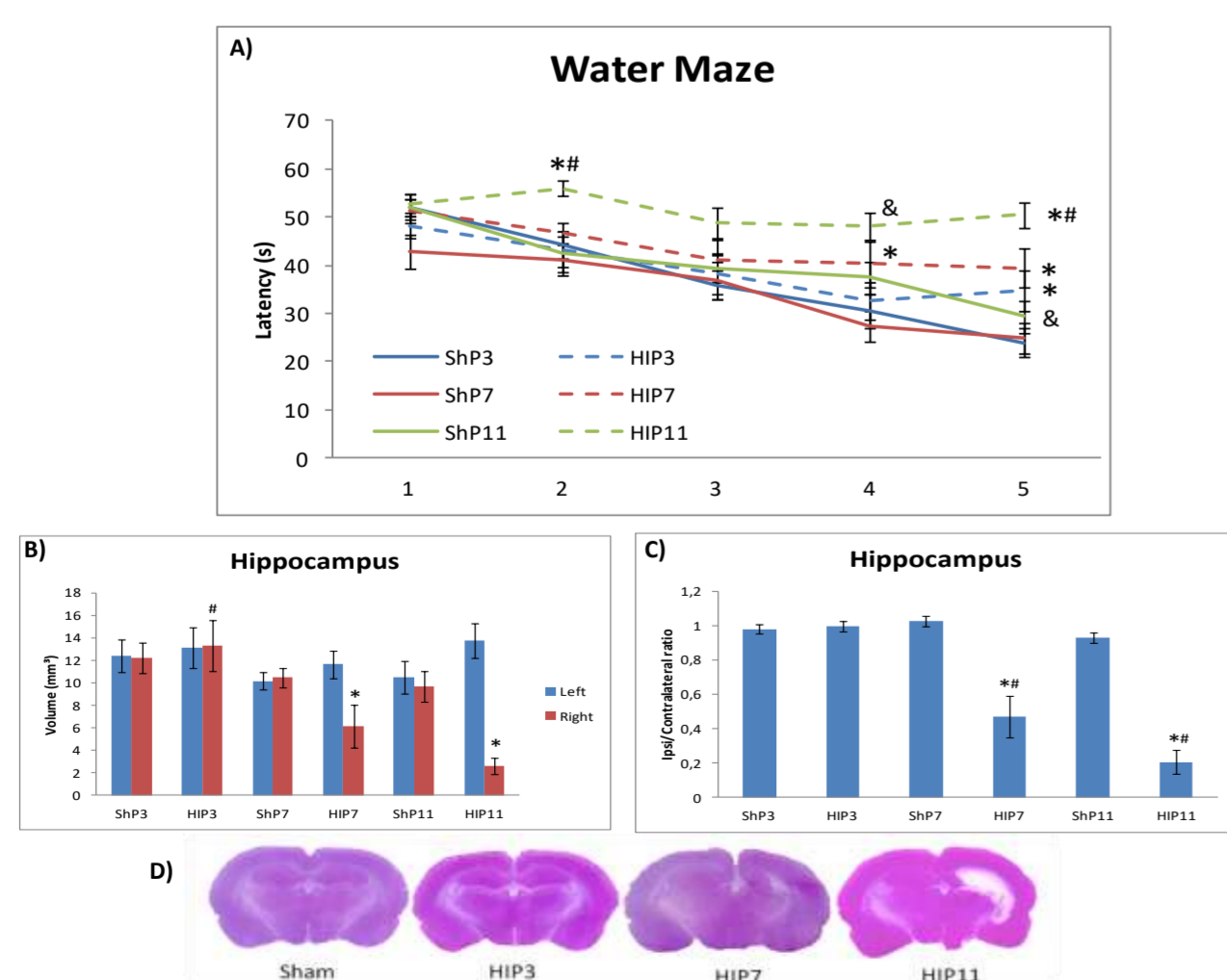


Figura: A) Curva de aprendizado dos dias de treino. **B)** Volume das estruturas do lado direito (ipsilateral à carótida ocluída) e esquerdo (contralateral à carótida ocluída). **C)** Razão ipsi/contralateral. **D)** Representativas da coloração de hematoxilina-eosina de cada grupo.