

721**INDUÇÃO DE ESTRESSE OXIDATIVO EM CÉREBRO DE CAMUNDONGOS DEFICIENTES PARA A ENZIMA GLUTARIL-COA DESIDROGENASE SUBMETIDOS A UMA SOBRECARGA AGUDA DE LISINA**

Kawoana Trautman Vianna, Bianca Seminotti, Rafael Teixeira Ribeiro, Alexandre Umpierrez Amaral, Guilhian Leipnitz, Moacir Wajner. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

A acidemia glutárica tipo I (AG I) é uma doença neurometabólica autossômica recessiva causada pela deficiência da enzima glutaril-CoA desidrogenase (GCDH), que participa da rota de catabolismo da lisina (Lis), levando ao acúmulo predominante dos ácidos glutárico e 3-hidroxi glutárico nos tecidos e líquidos biológicos (sangue, urina e líquido) dos pacientes afetados. A maior parte dos pacientes apresenta uma lesão crônica progressiva no córtex cerebral e uma característica degeneração aguda do estriado que acomete os pacientes durante crises encefalopáticas. No entanto, os mecanismos fisiopatogênicos responsáveis pelo quadro neurológico nessa doença ainda não estão totalmente estabelecidos. O presente estudo avaliou parâmetros de estresse oxidativo em cérebro de camundongos de 15 dias de vida nocautes para a enzima GCDH (Gcdh^{-/-}) e camundongos selvagens (Gcdh^{+/+}), 24 h após a administração intraperitoneal aguda de salina ou Lis (8 µmol). Os animais foram mortos, o cérebro total foi removido, homogeneizado e submetido a uma centrifugação de 750 x g por 10 min. Após, o sobrenadante foi separado e alíquotas foram usadas para a avaliação dos seguintes parâmetros de estresse oxidativo: concentrações de glutathiona reduzida (GSH), conteúdo de grupamentos sulfidríla e carbonila, atividades das enzimas antioxidantes glutathiona peroxidase (GPx), superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathiona redutase (GR) e oxidação da 2',7'-diclorofluoresceína (DCFH). Além disso, foram quantificados os níveis dos transcritos (expressão de RNAm por qPCR) das enzimas GPx e CAT no cérebro destes animais. Observou-se que a injeção aguda de Lis diminuiu as concentrações de GSH e aumentou a formação de grupamentos carbonila, sem alterar o conteúdo de grupamentos sulfidríla. A administração de Lis também diminuiu a atividade de todas as enzimas antioxidantes analisadas, além de reduzir significativamente a quantidade de RNAm das enzimas GPx e CAT em cérebro de camundongos Gcdh^{-/-}. A administração de Lis ainda provocou um aumento na oxidação DCFH. Analisando os resultados em conjunto, podemos concluir que a sobrecarga de Lis compromete as defesas antioxidantes do cérebro e induz a oxidação de proteínas através do aumento na produção de espécies reativas em camundongos Gcdh^{-/-} jovens. Apoio financeiro: CNPq, PROPESq/UFRGS, FAPERGS, PRONEX, FINEP IBN-Net and INCT-EN. Palavra-chave: Acidemia glutárica tipo I; Estresse oxidativo; Camundongos Gcdh^{-/-}. Projeto 110324