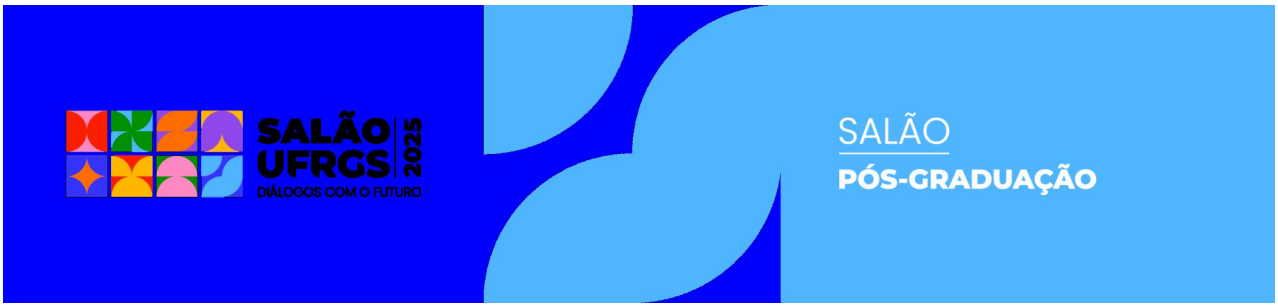


Evento	Salão UFRGS 2025: I SALÃO DA PÓS-GRADUAÇÃO
Ano	2025
Local	Campus do Vale - UFRGS
Título	A hiper-homocisteinemia leve causa prejuízo na memória e induz alterações neuroquímicas sexo-específicas em ratos adultos
Autor	ALESSANDRA SCHMITT RIEDER
Orientador	ANGELA TEREZINHA DE SOUZA WYSE

RESUMO: A Homocisteína (Hcy) é um aminoácido não proteico que participa do ciclo de remetilação da metionina. Níveis elevados de Hcy no plasma, em torno de 16-30 μmol/L, são característicos de hiper-homocisteinemia (HHcy) leve. A HHcy leve pode resultar de mutações genéticas, deficiências nutricionais (particularmente vitaminas do complexo B) e fatores de estilo de vida. A HHcy é um fator de risco independente para neurodegeneração, incluindo a doença de Alzheimer. Estudos pré-clínicos e clínicos mostram que o processo de neurodegeneração é diferente entre os sexos quanto à permeabilidade da barreira cérebro-sangue (BCS) e aos parâmetros mitocondriais e oxidativos. Além disso, a HHcy leve possui prevalência distinta entre homens e mulheres. Baseado nisso, investigamos os efeitos da HHcy leve em ratos adultos machos e fêmeas sobre a memória, BCS, a bioenergética mitocondrial e marcadores de estresse oxidativo. Ratos Wistar adultos receberam injeções subcutâneas de Hcy (0.03 μmol/g de peso corporal) ou solução salina do 60° ao 90° dia pós-natal (DPN) duas vezes ao dia (CEUA:46246). Os animais foram submetidos aos testes comportamentais do dia 91º ao 103º DPN e após isso, foram eutanasiados para a coleta das estruturas cerebrais. Foram avaliados parâmetros de motricidade (teste de campo aberto), e memória (testes de reconhecimento de objetos (RO), labirinto em Y e labirinto aquático de Morris (LAM)) (n=10-16). Avaliou-se o hipocampo e o córtex desses animais quanto a marcadores de integridade da BCS (aquaporina, ocludina e β-catenina) por meio da técnica de western blot (n=6-8); as atividades de complexos mitocondriais (I, II, III e IV) e indicadores de estresse oxidativo (DCF, nitritos, TBARS, catalase (CAT) e superóxido dismutase (SOD)) por técnicas bioquímicas colorimétricas (n=5-6). Utilizou-se ANOVA de duas vias como análise estatística, sendo considerado significativo quando $p<0,05$. Os resultados revelaram que, no teste de RO, os machos tratados com Hcy apresentaram menor preferência e índice de discriminação em relação ao novo objeto quando comparados ao controle ($p\leq0,001$). No LAM, os mesmos animais apresentaram pior desempenho durante a probe, permaneceram mais tempo no quadrante oposto ao da plataforma, mostraram aprendizagem prejudicada e menor eficiência em encontrar a plataforma em comparação ao controle ($p<0,05$). As fêmeas tratadas com Hcy não apresentaram nenhuma alteração nestes parâmetros, contudo, estes animais percorreram uma distância maior do que as fêmeas controle no LAM no dia da probe ($p<0,01$). No teste de campo aberto e labirinto em Y não foram observadas alterações em ambos os sexos ($p>0,05$). Quanto as análises bioquímico-moleculares, a HHcy leve causou redução no conteúdo de ocludina ($p<0,01$) e na atividade do complexo I ($p<0,0001$) no córtex de ratos machos. Além disso, a HHcy leve aumentou os níveis de DCF, nitritos e TBARS, bem como a atividade da SOD e CAT ($p< 0,05$) apenas no hipocampo de ratos machos. No córtex de fêmeas, a HHcy leve aumentou a atividade do complexo IV ($p<0,001$). Nenhuma alteração foi observada nos parâmetros testados no hipocampo das fêmeas ($p>0,05$). Em conjunto, nossos dados demonstram que a HHcy crônica leve causou prejuízo na memória espacial e de reconhecimento em machos e induziu alterações bioquímicas dependentes da região cerebral nestes animais. Em fêmeas, a HHcy leve aumentou a atividade do complexo IV, um importante marcador de fosforilação oxidativa, apenas no córtex. Assim, a HHcy crônica leve induz alterações bioquímicas e comportamentais sexo-específicas em ratos adultos e pode representar um modelo translacional para o estudo do declínio cognitivo relacionado ao dimorfismo sexual.
Apoio: CAPES-CNPq.

PALAVRAS-CHAVE: Hiper-homocisteinemia; Memória; Dimorfismo sexual.