



<b>Evento</b>	Salão UFRGS 2015: SIC - XXVII SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
<b>Ano</b>	2015
<b>Local</b>	Porto Alegre - RS
<b>Título</b>	ESTRESSE OXIDATIVO E VIAS DE SINALIZAÇÃO ALTERADAS EM CAMUNDONGOS NOCAUTES PARA A GLUTARIL-COA DESIDROGENASE: IMPLICAÇÕES SOBRE A TOXICIDADE DO ÁCIDO QUINOLÍNICO NA NEUROLOGIA DA ACIDEMIA GLUTÁRICA TIPO I
<b>Autor</b>	RAFAEL TEIXEIRA RIBEIRO
<b>Orientador</b>	MOACIR WAJNER

# ESTRESSE OXIDATIVO E VIAS DE SINALIZAÇÃO ALTERADAS EM CAMUNDONGOS NOCAUTES PARA A GLUTARIL-COA DESIDROGENASE: IMPLICAÇÕES SOBRE A TOXICIDADE DO ÁCIDO QUINOLÍNICO NA NEUROPATOLOGIA DA ACIDEMIA GLUTÁRICA TIPO I

Rafael Teixeira Ribeiro<sup>1</sup>, Moacir Wajner<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Departamento de Bioquímica, ICBS, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil*

<sup>2</sup>*Hospital de Clínicas, SGM, Porto Alegre, RS, Brazil*

A acidemia glutárica tipo I (AG I) é uma acidemia orgânica cerebral caracterizada bioquimicamente pelo acúmulo dos ácidos glutárico e 3-hidroxi glutárico nos tecidos, especialmente no cérebro. Os pacientes afetados por esse erro inato do metabolismo apresentam leucoencefalopatia cortical progressiva e degeneração aguda dos gânglios da base desencadeada por crises catabólicas associadas a processos inflamatórios, cuja fisiopatogenia ainda não está completamente esclarecida. A via das quinureninas (KP), uma via metabólica estimulada por citocinas inflamatórias, tem como consequência a produção de ácido quinolínico (QUIN) que é capaz de induzir efeitos neurotóxicos por diferentes mecanismos. No presente estudo investigamos os efeitos de uma administração aguda intraestriatal de QUIN sobre a homeostase redox celular, bem como sobre importantes vias de sinalização no estriado de camundongos selvagens (Gcdh+/+) e nocautes para a glutaril-CoA desidrogenase (Gcdh-/-, modelo animal para estudo da AG I) submetidos a uma dieta rica em lisina (4,7%). Os nossos resultados demonstraram que a administração de QUIN induziu dano oxidativo lipídico (TBA-RS) e proteico (conteúdo de grupamentos sulfidrilas), aumentou a geração de espécies reativas de nitrogênio (conteúdo de nitratos e nitritos) e as atividades das enzimas antioxidantes glutatona peroxidase (GPx), superóxido dismutase 2 (SOD2) e glutatona-S-transferase (GST) em animais Gcdh-/- e Gcdh+/+. Além disso, o QUIN induziu a oxidação do DCFH (produção de espécies reativas de oxigênio) e reduziu as concentrações de GSH (defesa antioxidante não enzimática) no estriado dos camundongos Gcdh-/-. No que diz respeito às vias de sinalização, verificou-se que a administração de QUIN no estriado dos animais Gcdh-/- provocou um aumento inicial de Akt e fosfo-Erk 1/2 no citosol e Nrf2 no núcleo, bem como uma diminuição citosólica de Keap1, indicando a ativação da via do Nrf2 mediada por AKT e fosfo-Erk 1/2, possivelmente atuando como um mecanismo de compensação e proteção contra a toxicidade induzida por QUIN. Finalmente, o QUIN aumenta a expressão de NF-kB e diminuiu a de IκBα, indicando o início de uma resposta inflamatória provocada por esse metabólito no estriado dos camundongos. Nossos resultados demonstram um comprometimento da homeostase redox associado à inflamação induzida por QUIN no estriado dos camundongos Gcdh-/- submetidos a uma dieta rica em lisina. Portanto, podemos presumir que o QUIN pode contribuir para a fisiopatogenia da degeneração estriatal em crianças com AG I especialmente durante os episódios de descompensação metabólica acompanhados por processos inflamatórios.

**Apoio financeiro:** CNPq, PROPESq/UFRGS, FAPERGS, PRONEX, FINEP IBN-Net and INCT-EN.