

# Administração intracerebroventricular de galactose prejudica memória e coordenação motora e aumenta a atividade da acetilcolinesterase em ratos

Caroline Acauan Prezzi; Angela T. S. Wyse

<sup>1</sup>Laboratório de Neuroproteção e Doenças Neurometabólicas, Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

## Introdução

A galactose (GAL) é um monossacarídeo obtido principalmente através do leite e seus derivados. A rota metabólica de conversão da galactose em glicose é composta por três enzimas distintas, e a diminuição ou ausência da atividade de uma dessas três enzimas bloqueia a rota da galactose causando três doenças distintas, conhecidas como galactosemias. A galactosemia clássica (GC), também conhecida como galactosemia tipo I, é uma doença hereditária de origem recessiva ligada ao gene que codifica a enzima galactose-1- uridiltransferase (GALT). Considerada a forma mais severa das galactosemias, a GC causa a deficiência da enzima GALT, acarretando diminuição ou perda da sua atividade. As concentrações cerebrais de GAL e galactose-1P em pacientes não tratados podem atingir concentrações na faixa de milimolar, podendo variar de acordo com a mutação e dieta. A sintomatologia desenvolvida na GC é múltipla, afetando vários tecidos. Problemas cognitivos e motores são comumente desenvolvidos ao longo da vida dos pacientes, mesmo estes sendo submetidos a uma dieta restrita de GAL. A GAL pode, no entanto, ser produzida endogenamente e quando atinge altas concentrações desempenha um importante papel neurotóxico na GC.

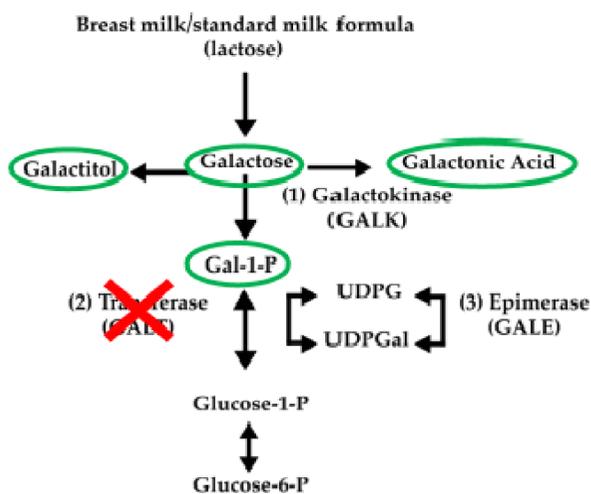
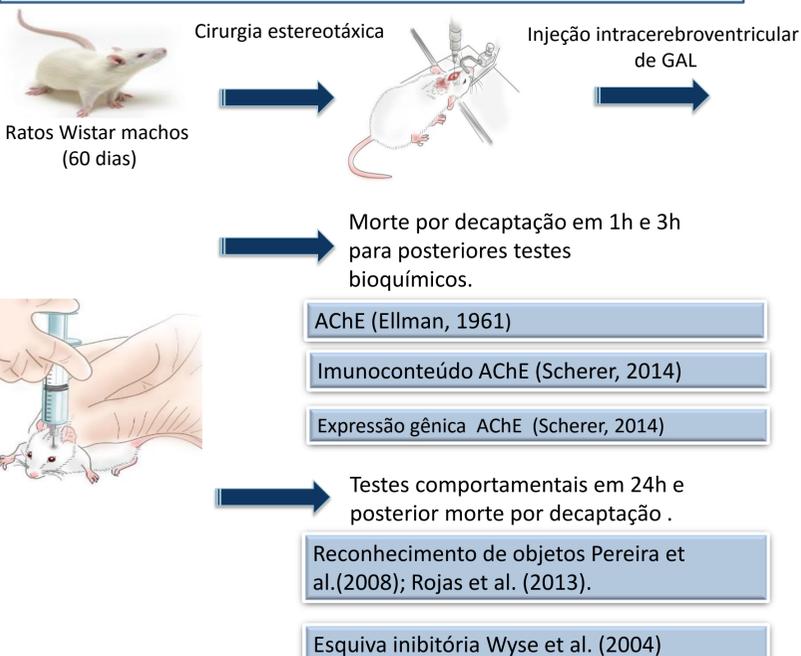


Figura 1 – Rota metabólica da galactose, o “X” em vermelho indica o bloqueio enzimático característico da galactosemia clássica, circulado em verde os substratos acumulados devido ao bloqueio enzimático. GALK: galactokinase; GALT: galactose 1-P uridiltransferase; GALE: UDP-galactose 4’ epimerase; Gal 1-P: galactose 1-P; UDPG: UDP- glicose; UDPGal: UDP-galactose. Adaptado de Dios et al., (2009).

## Materiais e Métodos



## Resultados

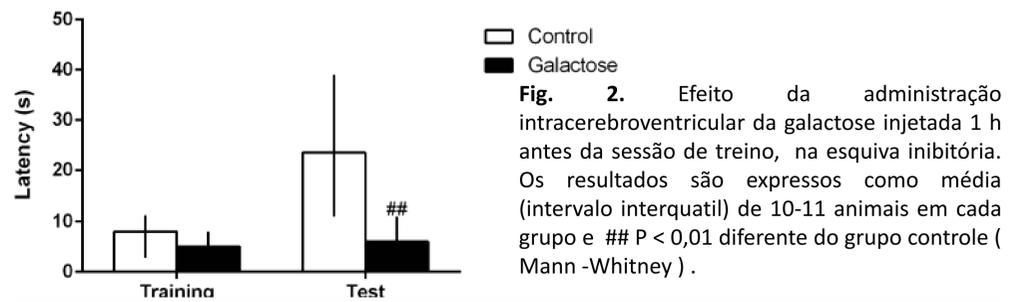


Fig. 2. Efeito da administração intracerebroventricular da galactose injetada 1 h antes da sessão de treino, na esquiva inibitória. Os resultados são expressos como média (intervalo interquartil) de 10-11 animais em cada grupo e ## P < 0,01 diferente do grupo controle ( Mann -Whitney ).

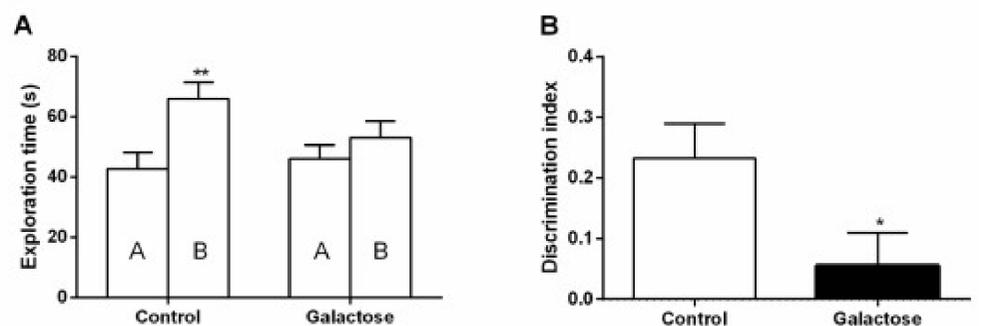


Fig. 3 Efeito da administração intracerebroventricular da galactose injetada 1 h antes da sessão de treino de reconhecimento de novos objetos . O tempo gasto em cada objeto ( A ) e índice de discriminação ( B ) na sessão de teste . Letra A é o antigo objeto e B é o objeto novo. O índice de discriminação foi calculado pela fórmula [ ( B-A ) / ( A + B ) ] . Os resultados são expressos como média ± S.E.M para 13-16 animais em cada grupo. \* P < 0,05 ; \*\* P < 0,01 diferente do grupo controle ( teste t- Student ) .

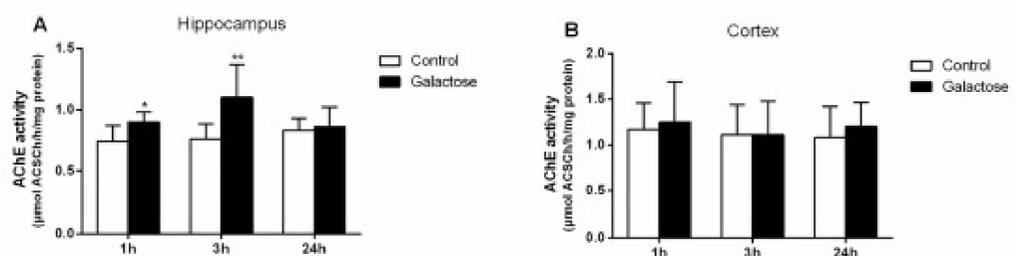


Fig. 4 Efeito da injeção intracerebroventricular de galactose na atividade da acetilcolinesterase no hipocampo ( A ) e córtex cerebral ( B ) de ratos em tempos diferentes após a injeção . Os dados são expressos como a média ± S.D. para 6-7 animais em cada grupo . \* P < 0,05 ; \*\* P < 0,01 diferente do grupo controle ( teste t- Student ) .

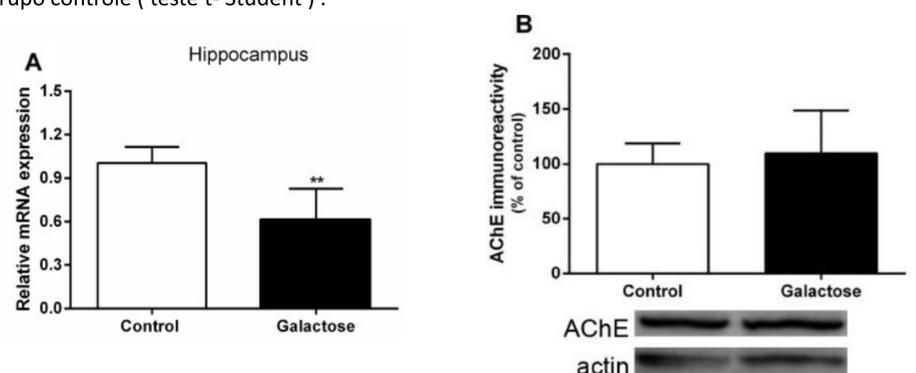


Fig. 5 Efeito da injeção intracerebroventricular de galactose na expressão gênica ( A ) e imunoconteúdo ( B ) da acetilcolinesterase no hipocampo de 3 h após a injeção . Os dados são expressos como média ± S.D. para 6-7 animais em cada grupo . \*\* P < 0,01 diferente do grupo controle ( teste t- Student).

## Conclusão

Os resultados obtidos nos permitem sugerir que o modelo experimental desenvolvido foi capaz de reproduzir características comportamentais (memória e coordenação motora) normalmente observadas na doença da GC. Esses resultados reforçam a importância da restrição dietética de GAL na doença e também adicionam informações importantes a respeito do papel neurotóxico da GAL na fisiopatologia deste erro inato, contribuindo para que no futuro terapias adjuvantes possam ser adotadas junto ao tratamento convencional dessa doença.