



<b>Evento</b>	Salão UFRGS 2018: SIC - XXX SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
<b>Ano</b>	2018
<b>Local</b>	Campus do Vale - UFRGS
<b>Título</b>	Hiperglicemia e resistência cerebral a insulina em camundongos submetidos ao traumatismo cranioencefálico
<b>Autor</b>	MÔNIA SARTOR
<b>Orientador</b>	LISIANE DE OLIVEIRA PORCIUNCULA

## Hiperglicemia e resistência cerebral a insulina em camundongos submetidos ao traumatismo cranioencefálico

Mônia Sartor, Lisiane de Oliveira Porciúncula

Departamento de Bioquímica, UFRGS

**Introdução:** O traumatismo cranioencefálico (TCE) é definido por uma alteração na função normal do cérebro, causada por forças externas. Após o TCE, ocorre ativação de diferentes cascatas de eventos neurotóxicos como neuroinflamação persistente, disfunção mitocondrial e ativação de vias apoptóticas que culminam com a neurodegeneração e disfunções cognitivas. À nível sistêmico, a hiperglicemia é uma ocorrência comum pós-TCE e está fortemente associada com o aumento da mortalidade e piora no prognóstico clínico e neurológico a curto e longo prazo. Dessa forma, parece que a hiperglicemia atua como um facilitador dos mecanismos de dano secundário. Sabe-se que a administração de insulina favorece a recuperação pós-TCE, embora os mecanismos neuroprotetores não sejam claros. As células neurais possuem receptores de insulina, cuja sinalização se reflete em efeitos neurotróficos e neurometabólicos que, conceitualmente, poderiam melhorar a recuperação do cérebro pós-TCE, aliados aos efeitos desencadeados sobre o controle da glicemia. **Objetivo:** investigar os efeitos do controle da glicemia e da administração de insulina na neuroenergética mitocondrial, memória de reconhecimento e sinalização cerebral de insulina após o TCE. **Materiais e métodos:** utilizou-se animais C57BL/6, machos e adultos (CEUA: 29844), que receberam streptozotocina (150 mg/kg), para indução do estado hiperglicêmico. Após comprovação da hiperglicemia, os animais foram divididos nos grupos sham salina (SS); sham insulina (SI); TCE salina (TS); TCE insulina (TI) e iniciou-se o tratamento com salina e insulina (20 U/kg), no intervalo de 12 horas (h) entre cada injeção. Fez-se uma curva de tempo com doses de 5 e 20 U/kg de insulina para determinar a dose a ser administrada. Após sete dias de tratamento, os animais foram submetidos a cirurgia para indução do TCE, pelo modelo de Impacto Cortical Controlado (ICC). Oito dias após a cirurgia, os animais foram submetidos aos teste de Reconhecimento de Objetos, para avaliação de memória de reconhecimento. Para avaliar desfechos neurometabólicos e moleculares, animais normoglicêmicos foram submetidos ao ICC e 24 h após foram eutanasiados. O hipocampo ipsilateral foi coletado e fatiado na espessura de 400 nm. As fatias foram incubadas, por 30 minutos à 37°C, em meio normoglicêmico ou hiperglicêmico (5,5 e 22,2 mM, respectivamente), seguido por adição de 10 nM de insulina. Posteriormente as fatias foram processadas para avaliação de viabilidade celular pelo ensaio de MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2yl)-2,5-difenil brometo de tetrazolina); análise de morte celular por quantificação de enolase específica de neurônios (NSE) e lactato desidrogenase (LDH); avaliação por respirometria na qual as mitocôndrias são moduladas por substratos metabólicos e inibidores dos complexos da cadeia de transporte de elétrons; quantificação do imunoconteúdo de proteínas da via de sinalização de insulina por *Western blot*. **Resultados:** observou-se um prejuízo na memória de reconhecimento (n=4/grupo) e uma tendência a maior mortalidade pós-TCE (p=0,06) associados com a hiperglicemia nos animais TS. Observamos que o imunoconteúdo da proteína IRS1 foi maior no grupo sham em meio normoglicêmico (p=0,02) e a razão do imunoconteúdo da fosfo-IRS1<sup>Ser612</sup> e IRS1 foi significativamente maior nos grupos sham tratados com insulina (p=0,027, n=5/grupo) comparados com o grupo TCE. Não houve diferenças na viabilidade celular entre os grupos (n=4/grupo). Houve um aumento significativo na respiração basal do grupo TCE quando comparado ao sham (p=0,02), na situação de normoglicemia, confirmando a existência de hipermetabolismo. Outros parâmetros associados ao metabolismo mitocondrial e demais testes encontram-se sob avaliação. **Conclusão:** Até o presente momento, concluímos que a hiperglicemia contribui para o prejuízo na memória de reconhecimento e aumento na mortalidade após o TCE. Ainda, o TCE parece causar resistência a sinalização de insulina no hipocampo afetando assim mecanismos de memória e possivelmente o metabolismo mitocondrial no hipocampo.