

INTERVENÇÕES DIETÉTICAS COM POSSÍVEL FUNÇÃO NEUROPROTETORA: O PAPEL DA DIETA RICA EM GORDURA NO FENÓTIPO CEREBELAR DE CAMUNDONGOS COM SÍNDROME DE COCKAYNE

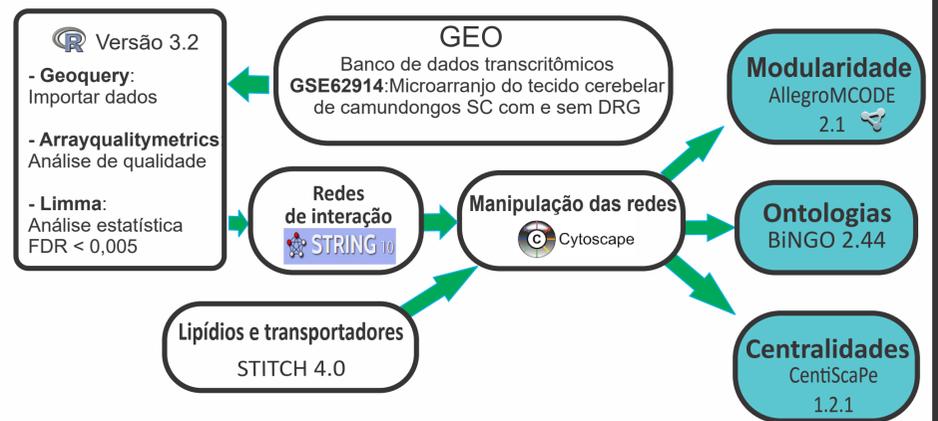
Gabriel Baldissera, Kendi Nishino Miyamoto e Diego Bonatto

Centro de biotecnologia, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução

A síndrome de Cockayne (SC) é uma doença autossômica recessiva caracterizada pelo curto tempo de vida, e processos neurodegenerativos como a hipomielinização e a perda axonal. A SC é causada por mutações nos genes CSA e CSB (que atuam nas vias de reparo ao DNA), levando a alterações na atividade de proteínas como a superativação da PARP, que causa a morte celular por depleção energética. Embora a SC não possua tratamento atualmente, estudos mostram que camundongos com SC submetidos a uma dieta rica em gordura (DRG) apresentaram uma melhora no seu quadro neurológico. Essa melhora pode ser resultado da suplementação energética ocasionada pela DRG e também pela possível alteração de vias metabólicas que proporcionam uma recuperação do fenótipo cerebelar. Não se sabe, entretanto, quais mecanismos e moléculas são responsáveis por este fenômeno. Assim, o objetivo desse trabalho é utilizar ferramentas de análises transcricômicas e de biologia de sistemas para elucidá-los.

Material e Métodos



Resultados e Discussão

A depleção energética causada pela superativação da PARP, pode estar associada aos sintomas neurológicos na SC. Assim, no intuito de entender como a DRG atua nesse contexto, foram analisados o papel dos genes diferencialmente expressos (GDEs) na rede construída (Figura 1).

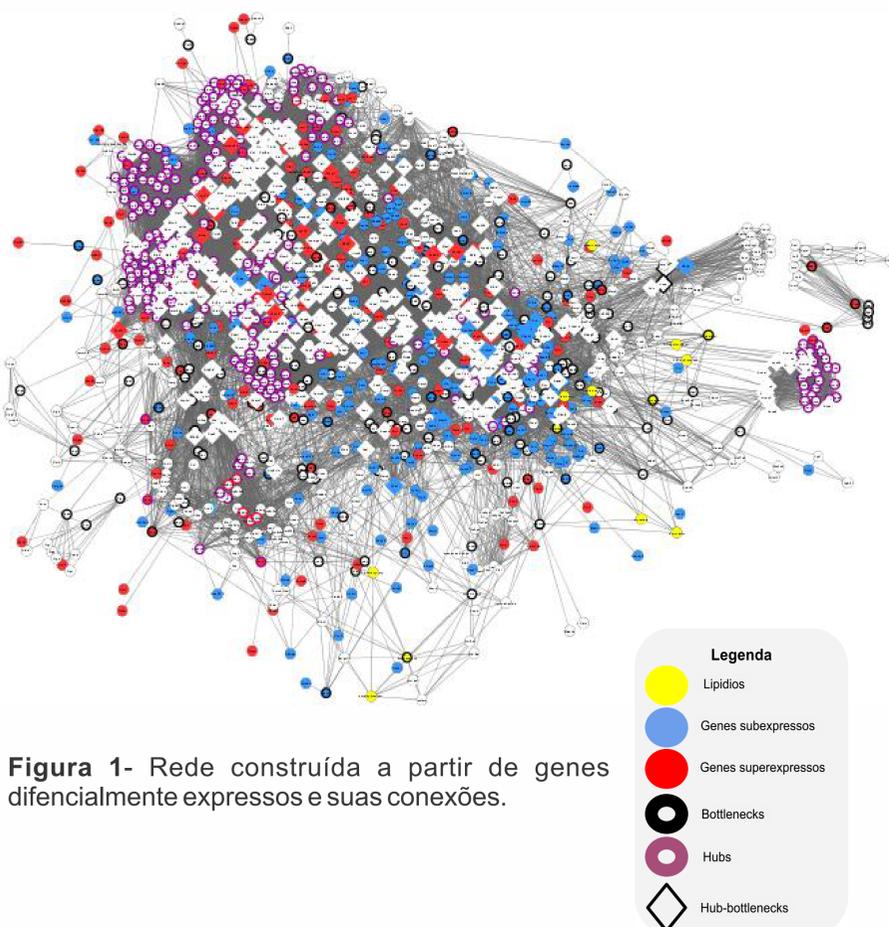


Figura 1- Rede construída a partir de genes diferencialmente expressos e suas conexões.

A rede possui 387 GDEs, na qual foram detectados *clusters*, um deles relacionado ao metabolismo de lipídios. A partir dele e dos GDEs nele existentes, observou-se tendências no aumento do catabolismo em detrimento ao anabolismo (Figura 2). Isto pode ser evidenciado tanto pela subexpressão da SREBF1, um *bottleneck* e um fator de transcrição associado à lipogênese, quanto pela superexpressão de genes da β -oxidação e Ciclo de Krebs (CK) (Figura 2).

Dados indicam que *Srebf1* é inibida na presença de altas quantidades de esteróis intracelulares. No cerebelo, este fenômeno poderia ocorrer pela entrada de esteróis sintetizados pelo organismo a partir da DRG. Por outro lado, na β -oxidação, tanto a ACAA2 (acetil-CoA aciltransferase 2) como a ETFA (*bottleneck*, receptor de elétrons) estão superexpressos. Logo, uma maior taxa de β -oxidação possibilita uma maior atividade do CK, em razão da Acetil-CoA resultante. O CK, por sua vez, também possui dois genes superexpressos: o *hub* SUCLG1 (Succinato coenzima A ligase) e a SDHB (Succinato Desidrogenase). Além disso, a maior atividade do ciclo torna o citrato menos disponível para a ativação da ACACA (Acetil-CoA carboxilase, forma malonil-CoA para síntese de lipídios), um *hub-bottleneck* cuja transcrição é dependente de SREBF1.

Juntos, os dados indicam que indivíduos SC submetidos a DRG utilizam os lipídios da dieta majoritariamente para processos catabólicos importantes para a manutenção celular. No tecido neuronal, um exemplo de processo beneficiado por isto é o transporte axoplasmático, importante para a condução do impulso nervoso, pois é responsável pelo transporte de proteínas, lipídios e vesículas sinápticas do soma em direção ao axônio e cuja atividade é estritamente dependente de ATP. Assim, os processos metabólicos mencionados proporcionam a disponibilização de energia necessária para suprir a depleção causada na SC e, por consequência, pode auxiliar na elucidação do fenótipo observado em indivíduos SC tratados com DRG.

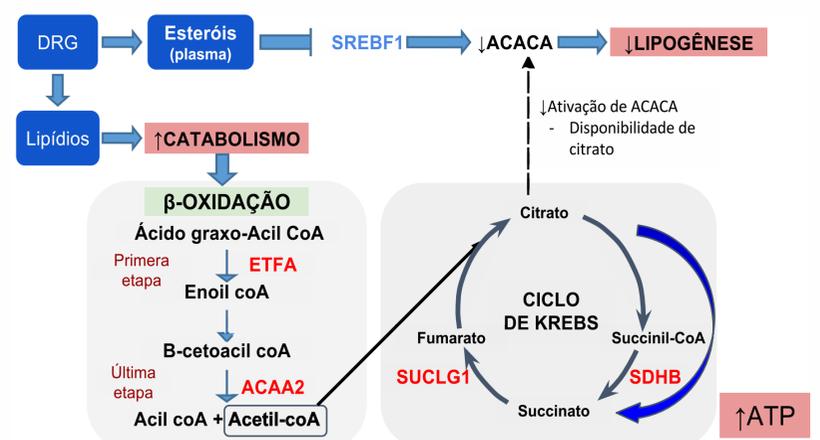
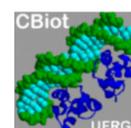


Figura 2- Modelo representando o metabolismo lipídico no tecido cerebelar.

Conclusão

Esses resultados corroboram a hipótese de que a DRG fornece uma suplementação alimentar que auxilia na homeostase energética em indivíduos SC. Contudo, ainda é necessário observar de que modo os processos dependentes de energia ou de lipídios podem contribuir na funcionalidade do tecido cerebelar.

Agradecimentos



paz no plural