



**Universidade:  
presente!**

**UFRGS**  
PROPEAQ



**XXXI SIC**

21. 25. OUTUBRO • CAMPUS DO VALE

<b>Evento</b>	Salão UFRGS 2019: SIC - XXXI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
<b>Ano</b>	2019
<b>Local</b>	Campus do Vale - UFRGS
<b>Título</b>	Doença de Alzheimer: Disfunção Mitocondrial Pré-sináptica e Efeito Neuroprotetor da Guanosina
<b>Autor</b>	THAIS MARTINS DE LIMA
<b>Orientador</b>	DIOGO ONOFRE GOMES DE SOUZA

## **Doença de Alzheimer: Disfunção Mitocondrial Pré-sináptica e Efeito Neuroprotetor da Guanosina.**

**Autores: Thais Martins, Diogo O. Souza.**

**Introdução:** A patofisiologia da Doença de Alzheimer (DA) apresenta, classicamente, agregados neurofibrilares e proteína beta amiloide no cérebro e alterações do metabolismo energético. Os oligômeros beta-amiloide (A $\beta$ Os), cujos níveis estão aumentados na DA, exercem toxicidade neuronal, prejudicando a função mitocondrial e a produção de ATP, em uma região de alta demanda energética, a sinapse. A Guanosina (GUO), uma purina endógena, tem efeitos neuroprotetores em modelos de doenças cerebrais envolvendo excitotoxicidade glutamatérgica, estresse oxidativo e inflamação. Por isso, a GUO vem sendo estudada em modelo de DA. Nesse estudo, avaliamos a sinaptotoxicidade causada pela administração in vivo de A $\beta$ Os e o efeito neuroprotetor da GUO. **Materiais e Métodos:** Camundongos Swiss machos de 90 dias, (CEUA 30.169), receberam Injeção Intracerebro-ventricular (I.C.V.), com solução veículo ou 10 $\mu$ Mol de A $\beta$ Os e tratamento por gavagem com salina ou GUO 7,5mg/kg, formando 4 grupos: 1. Controle Salina; 2. Controle GUO; 3. A $\beta$ Os Salina; 4. A $\beta$ Os GUO. Em 24h: Tarefas comportamentais de Campo Aberto (CA) e Reconhecimento de Objeto (RO). Em 48h: avaliação do consumo de O $_2$  em respirometria de alta resolução; Níveis de cálcio (Ca $^{2+}$ ) e ATP, dano oxidativo medido por DCF e Microscopia eletrônica (ME). **Resultados e Discussão:** O efeito amnésico causado pelos A $\beta$ Os prolongou-se por 21 dias após a I.C.V. na tarefa de RO (discriminação entre os objetos), com retorno espontâneo da memória aos 28 dias, indicando um efeito tóxico transitório dos A $\beta$ Os. Os animais que receberam GUO não apresentaram amnésia pelos A $\beta$ Os, 24h após a indução. Na respirometria, houve redução da capacidade reserva no consumo de O $_2$  nos grupos A $\beta$ Os, assim como níveis menores de ATP em relação ao controle, sem reversão destes efeitos pela GUO. A capacidade de retenção de Ca $^{2+}$  foi diminuída pelos A $\beta$ Os, com preservação da retenção de Ca $^{2+}$  pela GUO. A produção de espécies reativas foi maior no grupo A $\beta$ Os, porém o dano oxidativo foi similar entre os grupos. Na microscopia, houve maior número de mitocôndrias edemaciadas e rompidas no grupo A $\beta$ Os comparado ao controle, mantendo o número total de mitocôndrias. **Conclusão:** Esses dados sugerem que os A $\beta$ Os alteram a função mitocondrial e sua homeostase, provocando aumento do consumo de O $_2$  até seu limite para produzir ATP necessário para as funções sinápticas. No entanto, isso ocorre às custas de redução do tamponamento de Ca $^{2+}$ , comprometendo a homeostase desse íon essencial para a neurotransmissão, ciclo das vesículas sinápticas, potenciais de ação e liberação de segundos mensageiros envolvidos na memória. A GUO protege a mitocôndria afetada pelos A $\beta$ Os, ao impedir o prejuízo na regulação do Ca $^{2+}$  e as alterações morfológicas mitocondriais. Esses dados corroboram com a função neuroprotetora da GUO em processos neurodegenerativos e, no presente trabalho, apontam, pela primeira vez, o envolvimento da mitocôndria pré-sináptica nos efeitos simultâneos dos A $\beta$ Os e da guanosina.