

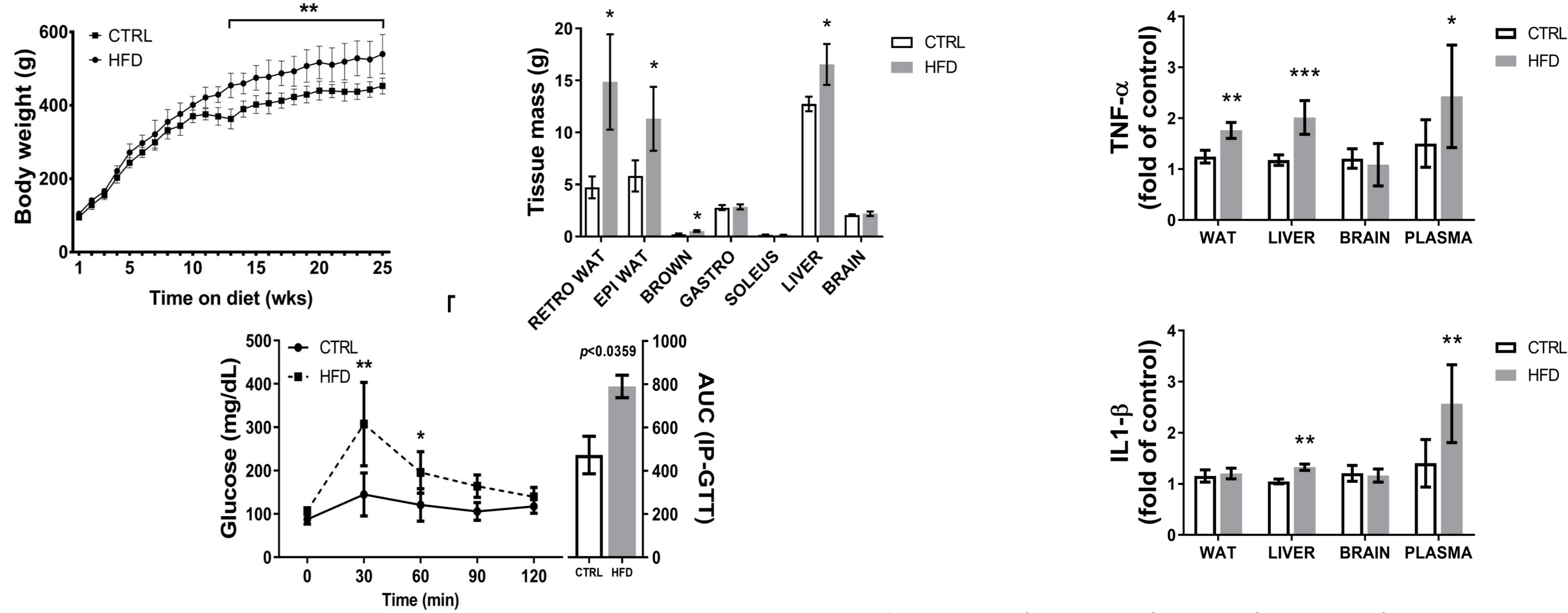
# OBESIDADE INDUZIDA POR DIETA HIPERLIPÍDICA INDUZ ALTERAÇÕES SINÁPTICAS E DIMINUIÇÃO DA TYROSINA HIDROXILASE NO EIXO NIGROESTRIATAL

Brum, P.O.; Gelain, D.P.

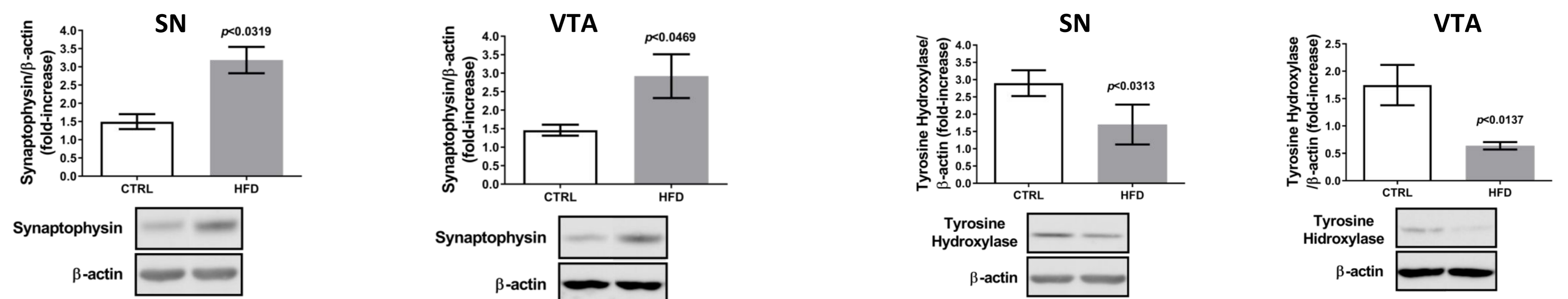
<sup>1</sup>Centro de Estudos em Estresse Oxidativo, Departamento de Bioquímica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS, Brasil

## Resultados e Discussão

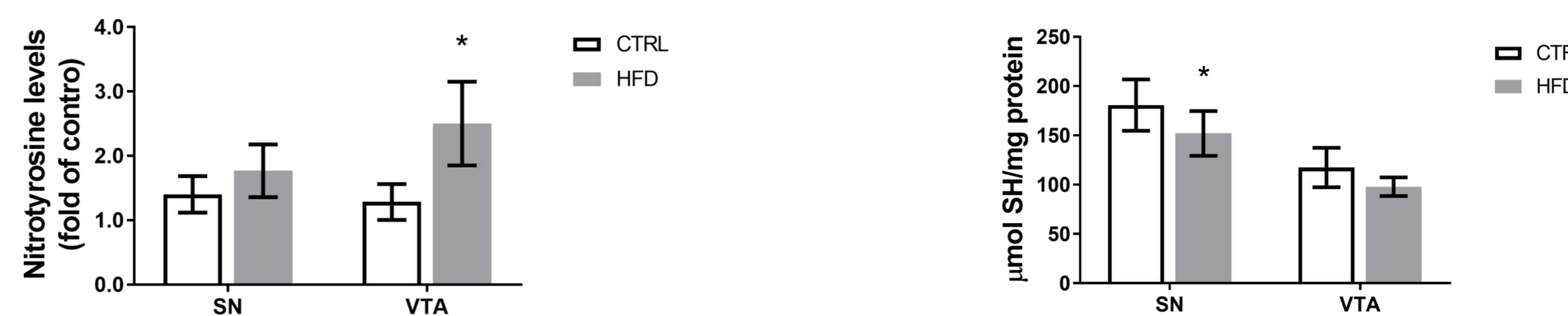
**Parâmetros da Dieta:** O grupo HFD consumiu menor quantidade da dieta em gramas e maior quantidade em Kcal quando comparado ao grupo CTRL,  $p < 0,0349$ , apresentando assim peso corporal e peso fresco dos tecidos adiposos retroperitoneal, epididimal, marrom e o fígado significativamente maior que o grupo CTRL ao final da dieta,  $p < 0,001$ . Os animais do grupo apresentaram resistência à insulina em resposta ao IP-GTT quando comparados ao grupo CTRL. Observamos um aumento de 1.75x nos níveis de TNF- $\alpha$  e 1.25x nos níveis de IL-1  $\beta$  no tecido adiposo e fígado do grupo HFD em relação ao grupo CTRL ( $p < 0,001$ ).



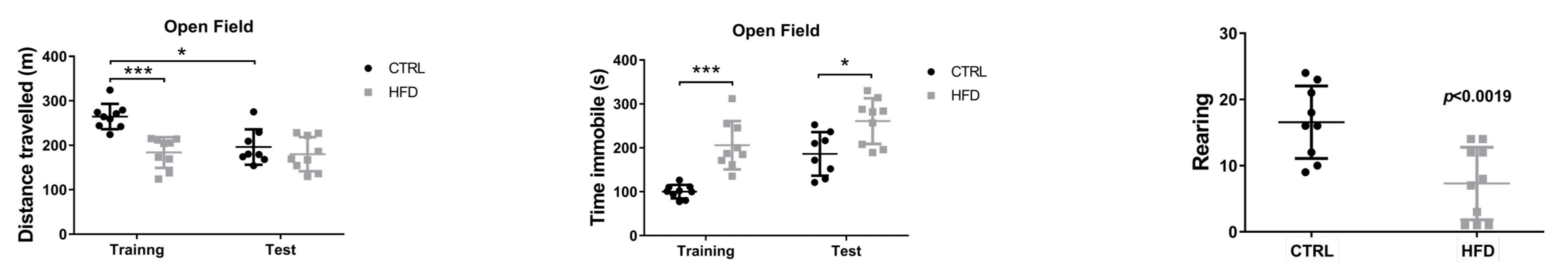
**Western Blott:** Houve um aumento na imunodeteção de sinaptosina na SN ( $p < 0,0319$ ) e VTA ( $p < 0,0469$ ) e uma queda nos níveis de TH na SN ( $p < 0,0313$ ) e VTA ( $p < 0,0137$ ) dos animais tratados com HFD quando comparado aos animais do grupo CTRL. Em ambos tecidos não houve alteração significativa nos níveis de p-tau e  $\alpha$ -sinucleína.



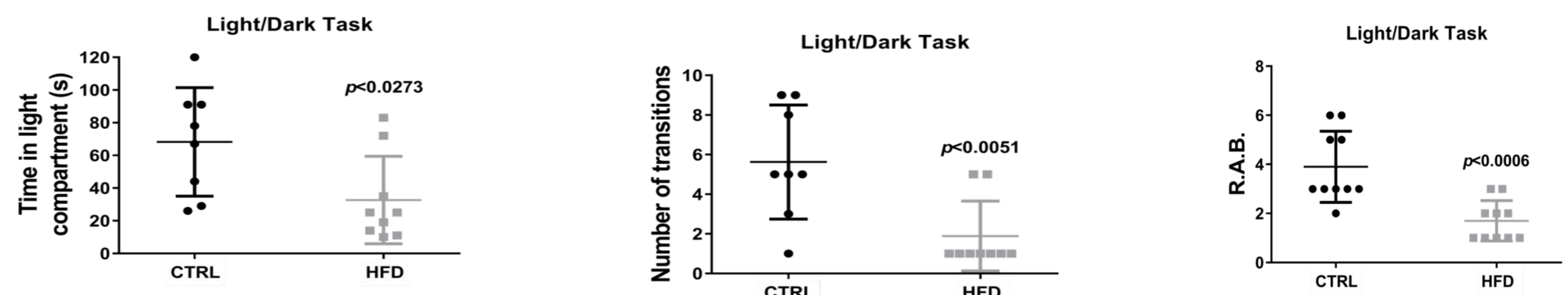
**Estresse Oxidativo:** Houve um aumento nos níveis de nitrotirosina nos animais do grupo HFD nas amostras do VTA ( $p < 0,05$ ). A quantidade de grupamento SH/mg de proteína sofreu uma diminuição nos animais tratados com a dieta hiperlipídica na SN ( $p < 0,05$ ).



**Campo Aberto:** A distância total percorrida nos testes de campo aberto reduziu significativamente nos animais tratados ( $p < 0,001$ ), enquanto no teste não houve diferença. Houve uma diferença significativa entre a distância percorrida pelos animais controle no treinamento e no teste ( $p < 0,01$ ). Foi notada uma diminuição na distância percorrida na região central entre o teste e o treinamento ( $p < 0,05$ ) mas não entre os grupos. Houve um aumento significativo no tempo imóvel (teste  $p < 0,001$  treinamento  $p < 0,05$ ) e no número total de episódios de imobilidade nos animais HFD no teste ( $p < 0,001$ ). Foi realizado um teste de correlação entre o tempo imóvel e o peso corporal ( $r^2 = 0,0626$ ) e entre o número de episódios de imobilidade e o peso corporal ( $r^2 = 0,0166$ ) mostrando não haver correlação entre estes resultados. Os casos de elevação (*rearing*) diminuíram significativamente nos animais tratados ( $p < 0,0019$ ).



**Claro/Escuro:** O tempo no compartimento claro diminuiu significativamente nos animais HFD ( $P < 0,0273$ ) assim como o número de transições ( $p < 0,0051$ ) e o comportamento de avaliação de risco, RAB ( $p < 0,0006$ ).



## Conclusão

O tratamento com uma dieta hiperlipídica levou ao aumento do peso corporal e do peso dos tecidos adiposos retroperitoneal, epididimal, marrom e fígado, juntamente com um aumento da resistência à insulina. Os ratos tratados mostraram alterações em padrões bioquímicos como o aumento dos níveis de sinaptosina que sugere uma alteração na resposta sináptica e diminuição nos níveis de TH, principal marcador de neurônios dopaminérgicos. As análises dos níveis de nitrotirosina e grupamentos SH demonstraram um maior dano decorrente de estresse oxidativo nos animais tratados. Os dados obtidos nos testes comportamentais de campo aberto e claro/escuro indicam comportamentos semelhantes a ansiedade e depressão nos animais tratados.

Os resultados obtidos até o momento indicam que a obesidade induzida por uma dieta hiperlipídica provocam alterações em parâmetros indicativos de alteração sináptica e queda da tirosina hidroxilase, principal marcador de neurônios dopaminérgicos, que por sua vez pode estar associado às alterações comportamentais de ansiedade.

## Introdução

A incidência de obesidade vem aumentando de forma alarmante nos últimos anos, tornando esta condição um sério problema a saúde pública. Diversas alterações fisiológicas e metabólicas são decorrentes dessa condição aumentando os fatores de risco para diversas doenças, entre elas, doenças neurodegenerativas. A Doença de Parkinson tem como principal característica a degeneração e morte de neurônios dopaminérgicos em regiões do eixo nigroestriatal como a substância nigra, decorrente da alteração de proteínas como p-TAU e alfa-sinucleína, podendo assim, provocar alterações sinápticas. Sabe-se da existência de uma forte relação entre a obesidade, a resistência a insulina e atividade dopaminérgica, no entanto não está claro se existe de fato uma associação entre alterações metabólicas e o desenvolvimento da Doença de Parkinson.

## Objetivo

O objetivo deste trabalho é verificar o efeito da obesidade induzida por dieta hiperlipídica sobre parâmetros relacionados a neurodegeneração encontrados durante a progressão da Doença de Parkinson bem como no comportamentos associados a ansiedade e depressão.

## Metodologia

Foram utilizados 80 ratos Wistar (90-110g N=10) com 28 dias randomicamente divididos em 2 grupos: animais submetidos a uma dieta hiperlipídica (HFD) e animais controle (CTRL), submetidos a uma dieta padrão durante 25 semanas. As medidas de peso tecidual, teste intraperitoneal de tolerância a glicose (IP-GTT) e a análise de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$  e IL1- $\beta$ ) foram realizadas para fins de obter-se os parâmetros da dieta. A técnica de western blot foi utilizada para a determinação de proteínas associadas a DP tais como p-tau, tau total,  $\alpha$ -sinucleína, sinaptosina e tirosina hidroxilase (TH), em regiões do eixo nigro estriatal: substância nigra (SN) e área tegmental ventral (VTA), as quais são sabidamente afetadas no decorrer da DP. Ensaios relacionados a estresse oxidativo foram realizados para análise dos níveis de nitrotirosina e grupamentos SH. Também foram conduzidos testes comportamentais em campo aberto e claro/escuro.