

**eP1247****Alterações histopatológicas causadas pela administração intraestriatal de lisina em camundongos com o modelo genético de acidemia glutárica tipo I**

Kálita dos Santos Godoy, Alexandre Umpierrez Amaral, Bianca Seminotti, Janaína Camacho da Silva, Rafael Teixeira Ribeiro, Ângela Zanatta, Francine Hehn de Oliveira, Guilhian Leipnitz, Diogo Onofre Gomes de Souza, Moacir Wajner - UFRGS

A acidemia glutárica tipo I (AG I) é um erro inato do catabolismo da lisina (Lis) causado por uma deficiência na atividade da glutaril-CoA desidrogenase (GCDH). Os pacientes afetados são altamente susceptíveis a desenvolver degeneração aguda do estriado durante situações de estresse catabólico, piorando assim seu prognóstico. Apesar dos mecanismos fisiopatogênicos do dano estriatal serem pouco conhecidos, presume-se que estejam relacionados a concentrações cerebrais aumentadas dos ácidos glutárico (AG) e 3-hidroxi-glutárico (3HG) que se acumulam nessa doença. No presente estudo investigamos se a administração intraestriatal de Lis (1,5 e 4  $\mu\text{mol}$ ) em camundongos selvagens (WT) e nocautes para a GCDH (Gcdh<sup>-/-</sup>) com 30 dias de vida poderia causar alterações histopatológicas no cérebro desses animais. Os camundongos foram sacrificados 48 horas após a injeção de Lis e a morfologia do estriado e córtex cerebral foi avaliada por hematoxilina e eosina, enquanto que a ativação astrocitária e viabilidade neuronal foram determinadas por imunohistoquímica do GFAP e NeuN, respectivamente. A administração de Lis na menor dose (1,5  $\mu\text{mol}$ ) provocou vacuolização intensa no estriado dos animais Gcdh<sup>-/-</sup> mas não dos WT, implicando numa maior susceptibilidade dos camundongos nocautes. Da mesma forma, a proteína astrocitária GFAP aumentou significativamente apenas nos animais Gcdh<sup>-/-</sup>, sugerindo reatividade astrocitária. Além disso, a marcação com NeuN foi reduzida no estriado dos camundongos Gcdh<sup>-/-</sup> mas não nos WT submetidos à administração de 1,5  $\mu\text{mol}$  de Lis, indicando perda neuronal. Enfatiza-se que nenhuma alteração foi observada no córtex cerebral de ambos, Gcdh<sup>-/-</sup> e WT, injetados com a menor dose de Lis. No entanto, a Lis em sua maior dose (4  $\mu\text{mol}$ ), também provocou extensa vacuolização no córtex cerebral dos camundongos Gcdh<sup>-/-</sup>, quando comparados aos WT, indicando que essa estrutura dos animais nocautes pode também ser indiretamente afetada quando o estriado é exposto a altas concentrações de Lis. Conclui-se que o estriado dos camundongos Gcdh<sup>-/-</sup> é severamente lesado, apresentando astrogliose e perda neuronal, quando submetido a uma sobrecarga aguda de Lis, a qual provavelmente origina AG e 3HG no cérebro desses animais. Portanto, os resultados do presente estudo sustentam a hipótese que um aumento das concentrações cerebrais dos metabólitos acumulados pode ser responsável pelo dano estriatal que ocorre nos pacientes com AG I durante episódios de descompensação metabólica. Palavras-chaves: Acidemia Glutárica Tipo I, camundongos deficientes para a glutaril-coa desidrogenase, histopatologia cerebral