



Evento	Salão UFRGS 2018: SIC - XXX SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2018
Local	Campus do Vale - UFRGS
Título	Administração de testosterona previne disfunção mitocondrial e atenua morte celular após trauma crânio encefálico
Autor	AFONSO KOPCZYNSKI DE CARVALHO
Orientador	LUIS VALMOR CRUZ PORTELA

Administração de testosterona previne disfunção mitocondrial e atenua morte celular após trauma crânio encefálico.

Afonso Kopczynski de Carvalho¹, Luis Valmor Portela, *PhD*¹

¹Laboratório de Neurotrauma e Biomarcadores - Departamento de Bioquímica, ICBS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

Introdução: O traumatismo crânio encefálico (TCE) está associado com um dano secundário caracterizado por disfunção mitocondrial, sinalização pró-apoptótica e a neurodegeneração. Sabe-se que os níveis de testosterona estão diminuídos após um TCE e que esse hormônio influencia a plasticidade sináptica e a neuroenergética mitocondrial, o que justificaria a sua utilização como estratégia terapêutica. Adicionalmente, não existe terapia farmacológica definitiva para o manejo do paciente após o TCE. **Objetivo:** Avaliar se a administração de testosterona seria capaz de melhorar a neuroenergética mitocondrial e atenuar a neurodegeneração após um TCE severo. **Métodos:** Camundongos C57BL/6J foram divididos em três grupos experimentais: veículo (VEH-SHAM, $n = 6-10$), veículo trauma (VEH-CCI, $n = 6-10$) e trauma testosterona (CCI, $n = 6-10$). A indução do TCE severo teve como parâmetros: impacto de 2 mm de profundidade e 5,7 m/s de velocidade do impacto. Após 24 h foi realizado o escore de severidade neurológico modificado (MNSS) e iniciado o tratamento com veículo ou cipionato de testosterona (15 mg/kg) por 10 dias. Entre os dias 5 e 10 foram realizados o treino e o teste do labirinto aquático de Morris para avaliação da memória espacial foi realizado no dia 10. Após 24h, as análises *ex-vivo* foram realizadas no córtex ipsilateral para avaliações mitocondriais de respirometria, produção de peróxido de hidrogênio e total de espécies reativas, potencial de membrana e inchaço mediado por cálcio. Biomarcadores moleculares de neurodegeneração foram quantificados por imunocontéudo de pTAU^{ser396}, TAU, α -spectrina clivada, caspase 3 total e clivada, BAX e BCL2 e mnSOD. Para análise de viabilidade celular foi realizado ensaio de MTT. Para demonstrar a relação entre os marcadores escolhidos realizamos uma rede de interação proteica por STRING. Análise estatística: ANOVA de uma via com post-hoc de Tuckey ou Kruskal-Wallis (* $p < 0,05$). CEUA#22436. **Resultados:** foi confirmado com o MNSS o dano neurológico nos grupos trauma. O trauma prejudicou a memória espacial 10 dias após a injúria, sem efeitos significantes do tratamento com testosterona. Entretanto á níveis celular e molecular, foram encontradas diferenças importantes como maior inchaço mitocondrial mediado por cálcio após suplementação com substratos metabólicos (PMGSA) ligado a um prejuízo no sistema de exporte de Ca^{2+} pelo transportador NCLX ($Na^+/Ca^{2+}/Li^+$) mitocondrial no grupo VEH-CCI ambos fenômenos revertidos no grupo TS-CCI. A testosterona foi capaz de reverter os prejuízos encontrados no potencial de membrana mitocondrial e na eficiência do sistema de transporte de elétrons junto a uma atenuação na produção de espécies reativas. Foi observado um aumento no imunocontéudo da razão pTAU^{ser396}/TAU e a clivagem de α -Spectrina no grupo VEH-CCI, que foi atenuado no grupo TS-CCI. No grupo tratado com testosterona foi observado uma atenuação no aumento de marcadores pró-apoptóticos, como as razões Caspase 3 Clivada/Caspase 3 e BAX/BCL2, e diminuição da viabilidade celular quando comparado ao grupo VEH-CCI. A rede de interação proteica demonstrou dois grupos distintos: um mitocondrial e outro de neurodegeneração e apoptose, unidos pela mnSOD. Nossos dados sugerem que os prejuízos encontrados nessas proteínas puderam ser revertidos ou atenuados com o tratamento de testosterona. **Conclusão:** A administração de testosterona induziu uma reprogramação metabólica associada ao NCLX, resultando em manutenção da bioenergética após TCE e diminuição da neurodegeneração. Com base em nossos dados, sugerimos que a testosterona é um fármaco com benefício terapêutico após o TCE.