

EXTRATO DE MIRILLO PREVINE A HIPERLOCOMOÇÃO E A REDUÇÃO DA ATIVIDADE DO COMPLEXO IV DA CADEIA TRANSPORTADORA DE ELÉTRONS INDUZIDA POR MODELO EXPERIMENTAL DE MANIA

LUIZA SPOHR¹; MAYARA SANDRIELLY PEREIRA SOARES²; NATÁLIA PONTES BONA³, NATHALIA STARK PEDRA⁴; ALETHÉA GATTO BARSCHAK⁵; ROSELIA SPANEVELLO⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – luizaspohr@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – mspsoares@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – natinhabona@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – nathaliastark@hotmail.com

⁵Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – aletheagatto@gmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – rspanevello@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O transtorno afetivo bipolar (TAB) é uma doença psiquiátrica crônica e altamente debilitante, caracterizada por oscilações de humor entre episódios de mania/hipomania e depressão. O tratamento dessa patologia consiste, principalmente, no uso de estabilizadores de humor, como o lítio, no entanto essa conduta terapêutica ainda apresenta limitações. Cabe destacar que também existe uma lacuna acerca da fisiopatologia do TAB, uma vez que a mesma não está totalmente elucidada, no entanto, estudos têm apontado para o envolvimento da disfunção mitocondrial em pacientes e em modelos experimentais, bem como a presença de alterações hipocampais (MOORHEAD et al. 2007; SIGITOVA et al. 2016).

Considerando o exposto, o desenvolvimento de estudos visando esclarecer os mecanismos subjacentes a essa complexa doença, bem como a busca por novas alternativas terapêuticas se torna essencial. Nesse contexto, destaca-se o mirtilo (*Vaccinium virgatum*), fruto reconhecido por sua capacidade antioxidante e a sua composição rica em polifenóis, como as antocianinas (SINELLI et al. 2008). Ainda, é importante destacar que não existem modelos experimentais que mimetizem os dois polos de humor encontrados no TAB, então, a prática padrão é mimetizar o episódio de mania, uma vez que esse episódio é considerado o mais característico.

Sendo assim, o objetivo desse estudo foi avaliar o potencial do extrato de mirtilo frente ao comportamento tipo-maníaco e as alterações nos complexos da cadeia transportadora de elétrons em hipocampo de ratos submetidos ao modelo experimental de mania induzido com cetamina.

2. METODOLOGIA

2.1 Protocolo de mania e de prevenção com extrato de mirtilo

Foram utilizados ratos adultos *Wistar*, os quais foram divididos em quatro grupos experimentais: I (controle), II (cetamina 25 mg/kg), III (cetamina + lítio 45 mg/kg) e IV (cetamina + extrato de mirtilo 200 mg/kg). Os animais receberam veículo, lítio ou extrato de mirtilo via oral durante 14 dias. Entre o 8º e o 14º dia, os animais dos grupos II, III e IV, também receberam uma injeção intraperitoneal de veículo ou cetamina. No 15º dia, receberam uma única dose de veículo ou cetamina e após 30 minutos a atividade locomotora foi avaliada no teste comportamental do campo aberto (SPOHR et al. 2019). Após esse teste, os

animais foram submetidos à eutanásia e o hipocampo foi coletado para posteriores análises bioquímicas (CEEA 9085-2016).

2.2 Avaliação dos complexos da cadeia respiratória mitocondrial

A atividade dos complexos da cadeia respiratória mitocondrial (complexos I, II, III e IV) foi determinada de acordo com a metodologia descrita por SPINAZZI et al. (2012) e foi expressa como nmol/min/mg de proteína.

2.3 Análise estatística

Os dados obtidos foram analisados através de análise de variância (ANOVA) de uma via, seguido do teste de Tukey. Os resultados foram considerados significativos quando $P<0,05$ e expressos como média \pm erro padrão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na figura 1 está demonstrado o resultado obtido no teste comportamental do campo aberto. Pode-se observar que a administração de cetamina induziu o comportamento tipo-maníaco nos animais quando comparado ao grupo controle ($P<0,01$), verificado através do aumento significativo do número de cruzamentos. A administração de lítio ($P<0,001$) e de extrato de mirtilo ($P<0,01$) foi capaz de prevenir essa alteração induzida pela cetamina, demonstrando um efeito tipo-antimaníaco.

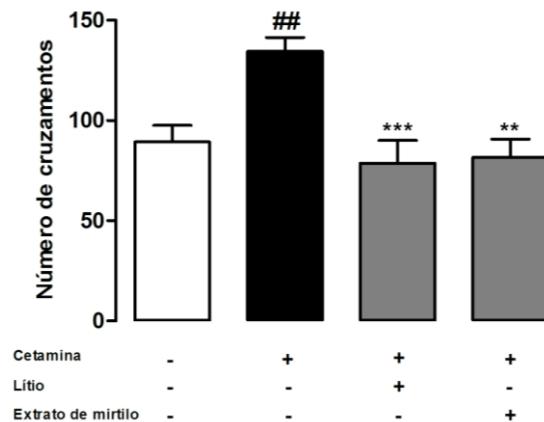


Figura 1. Efeito do pré-tratamento com lítio (45 mg/kg) ou extrato de mirtilo (200 mg/kg) na atividade locomotora de ratos submetidos ao modelo experimental de mania induzido com cetamina. (##) Denota $P<0,01$ quando comparado com o grupo controle. (**) $P<0,01$ e (***) $P<0,001$ quando comparado com o grupo cetamina.

Na figura 2 está demonstrado os resultados referentes a atividade dos complexos I, II, III e IV da cadeia respiratória mitocondrial em hipocampo. Pode-se observar que a administração de cetamina induziu uma redução na atividade do complexo I e do complexo IV ($P<0,05$). No entanto, essa redução foi prevenida pela administração de extrato de mirtilo somente no complexo IV ($P<0,01$). Não foram observadas alterações significativas quanto a atividades dos complexos II e III ($P>0,05$).

Hipocampo

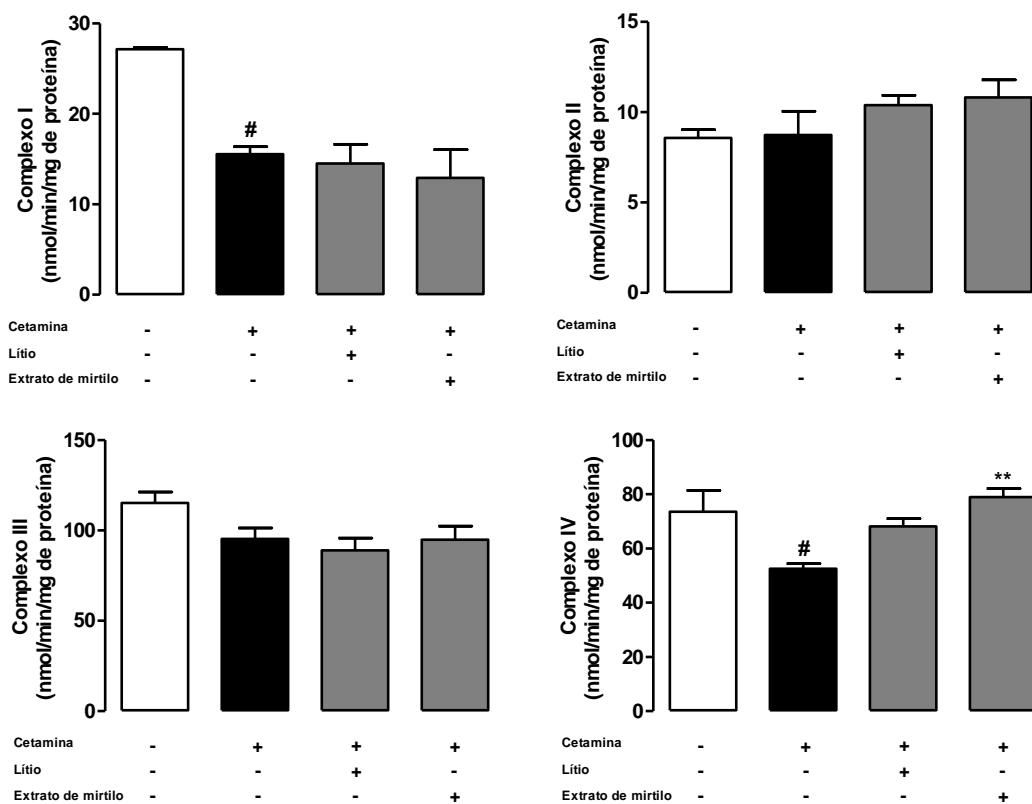


Figura 2. Efeito do pré-tratamento com lítio (45 mg/kg) ou extrato de mirtilo (200 mg/kg) na atividade dos complexos I, II, III e IV da cadeia respiratória mitocondrial em hipocampo de ratos submetidos ao modelo experimental de mania induzido com cetamina. (#) Denota $P<0,05$ quando comparado com o grupo controle. (**) $P<0,01$ quando comparado com o grupo cetamina.

A mitocôndria desempenha papel essencial no metabolismo celular, sendo responsável por produzir intermediários ricos em energia, como o ATP. Além disso, também está envolvida na modulação da homeostase do cálcio intracelular, no estado redox e nas vias de morte celular (KIM et al. 2019). A produção energética é resultante de processos metabólicos, como a cadeia transportadora de elétrons, a qual é composta por quatro complexos proteicos (I-IV), que através de reações bombeiam prótons da matriz para o espaço intermembranoso da mitocôndria (NUNNARI; JSUOMALAINEN, 2012).

Considerando que o cérebro apresenta uma alta demanda energética, alterações mitocondriais podem resultar em perda da plasticidade e da função neuronal (STECKERT et al. 2010). Dados da literatura têm consistentemente demonstrado o envolvimento da disfunção mitocondrial na fisiopatologia desse transtorno, como por exemplo, uma redução significativa da atividade do complexo I em córtex pré-frontal de pacientes com TAB (ANDREAZZA et al. 2010). Além disso, outro estudo demonstrou que modelo experimental de mania induzido com anfetamina causou uma redução na atividade dos complexos I, II, III e IV em estruturas cerebrais (VALVASSORI et al 2010).

O extrato de mirtilo foi capaz de atenuar a redução da atividade do complexo IV induzida pela administração de cetamina. Esse potencial pode estar relacionado com as antocianinas presentes em sua composição, uma vez que já foi demonstrado que estes compostos são capazes de melhorar a atividade funcional das mitocôndrias (SKEMIENE et al. 2013).

4. CONCLUSÕES

O pré-tratamento com extrato de mirtilo foi capaz de atenuar a hiperlocomoção, bem como a redução da atividade do complexo IV alterado pela cetamina, demonstrando seu potencial efeito frente às disfunções observadas durante o episódio de mania.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDREAZZA, A. C.; SHAO, L.; WANG, J. F.; YOUNG, L. T. Mitochondrial complex I activity and oxidative damage to mitochondrial proteins in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. **Archives of General Psychiatry**, v.67, n.4, p.360-368, 2010.
- KIM, Y.; VADODARIA, K. C.; LENKEI, Z.; KATO, T.; GAGE, F. H.; MARCHETTO, M. C.; SANTOS. R. Mitochondria, Metabolism, and Redox Mechanisms in Psychiatric Disorders. **Antioxidants & Redox Signaling**, v.31, n.4, p.275-317, 2019.
- MOORHEAD, T.W.; MCKIRDY, J.; SUSSMANN, J.E.; HALL, J.; LAWRIE, S.M.; JOHNSTONE, E.C.; MCINTOSH, A.M. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. **Biological Psychiatry**, v.62, n.8, p.894-900, 2007.
- NUNNARI, J.; SUOMALAINEN, A. Mitochondria: in sickness and in health. **Cell**, v.148, n.6, p.1145-1159, 2012.
- SIGITOVA, E.; FIŠAR, Z.; HROUDOVÁ, J.; CIKÁNKOVÁ, T.; RABOCH, J. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v.71, n.2, p.77-103, 2016.
- SINELLI, N.; SPINARDI, A.; DI EGIDIO, V.; MIGNANI, I.; CASIRAGHI, E. Evaluation of quality and nutraceutical content of blueberries (*Vaccinium corymbosum* L.) by near and mid-infrared spectroscopy. **Postharvest Biology and Technology**, v.50, n.1, p.31-36, 2008.
- SKEMIENE, K.; RAKAUSKAITE, G.; TRUMBECKAITE, S.; LIOBIKAS, J.; BROWN G. C.; BORUTAITE, V. Anthocyanins Block ischemia-induced apoptosis in the perfused heart and support mitochondrial respiration potentially by reducing cytosolic cytochrome C. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 45, n. 1, p. 23-29, 2013.
- SPINAZZI, M.; CASARIN, A.; PERTEGATO, V.; SALVIATI, L.; ANGELINI, C. Assessment of mitochondrial respiratory chain enzymatic activities on tissues and cultured cells. **Nature Protocols**, v.7, p.1235-1246, 2012.
- SPOHR, L.; SOARES, M. S. P.; OLIVEIRA, P. S.; DE MATTOS, B. S.; BONA, N. P.; PEDRA, N. S.; TEIXEIRA, F. C.; DO COUTO, C. A. T.; CHAVES, V. C.; REGINATTO, F. H.; LISBOA, M. T.; RIBEIRO, A. S.; LENCINA, C. L.; STEFANELLO, F. M.; SPANEVELLO, R. M. Combined actions of blueberry extract and lithium on neurochemical changes observed in an experimental model of mania: exploiting possible synergistic effects. **Metabolic Brain Disease**, v.34, n.2, p.605-619, 2019.
- STECKERT, A. V.; VALVASSORI, S. S.; MORETTI, M.; DAL-PIZZOL, F.; QUEVEDO, J. Role of oxidative stress in the pathophysiology of bipolar disorder. **Neurochemical Research**, v. 35, n. 9, p. 1295-1301, 2010.
- VALVASSORI, S. S.; REZIN, G. T.; FERREIRA, C. L.; MORETTI, M.; GONÇALVES, C. L.; CARDOSO, M. R.; STRECK, E. L.; KAPCZINSKI, F.; QUEVEDO, J. Effects of mood stabilizers on mitochondrial respiratory chain activity in brain of rats treated with D-amphetamine. **Journal of Psychiatric Research**, v.44, p.903-909, 2010.