

**CONVIBRA 2024**

DANIEL MUNIZ DOMINGUES, WELLINGTON DE MEDEIROS BARROS, MARIA LUIZA SOCCIO BEZERRA, SARA GABRIELA PEREIRA SILVA RIBEIRO, PAULA MARIA QUAGLIO BELLOZI, ANGÉLICA AMORIM AMATO, ANDREZA FABRO DE BEM

**EFEITOS COMPORTAMENTAIS DA EXPOSIÇÃO CRÔNICA E INTERMITENTE AO FRIO EM CAMUNDONGOS MODELO PARA HIPERCOLESTEROLEMIA**

BRASÍLIA

2024

## 1. Introdução

A hipercolesterolemia leva a disfunções neuronais e cognitivas, como ansiedade, depressão e perda de memória. A exposição crônica ao frio pode reverter esses efeitos, pois é capaz de modular as populações mitocondriais do tecido adiposo marrom, aumentando a termogênese e estimulando a aquisição de características de tecido marrom no tecido adiposo branco. Os receptores de LDL no cérebro regulam a captação de colesterol, essencial para a formação de memórias e plasticidade neuronal. Este estudo visa demonstrar que a exposição crônica ao frio pode reverter os efeitos cognitivos deletérios associados à hipercolesterolemia.

## 2. Metodologia

Camundongos geneticamente modificados sem receptores de LDL (LDLr KO) foram submetidos a dieta padrão e expostos ao frio ou à temperatura ambiente. Após exposições longas e intermitentes, 5 vezes/semana e 4 horas/dia, o comportamento dos animais foi avaliado em testes de campo aberto, reconhecimento ao novo objeto e *splash test*.

## 3. Resultados

No teste de campo aberto, foi considerada a distância percorrida por cada animal durante 10 minutos de exploração livre, havendo diferenças significativas na locomoção das fêmeas LDLr KO expostas ao frio quando comparadas a fêmeas mantidas em temperatura ambiente. Já no teste de reconhecimento ao novo objeto, os grupos de machos e fêmeas LDLr KO mantidos à temperatura ambiente. Um resultado semelhante foi observado nas fêmeas LDLr KO expostas ao frio. Por outro lado, os machos LDLr KO expostos ao frio exibiram resultados significativamente superiores a 50%, sugerindo que a exposição ao frio reverteu o prejuízo cognitivo causado pela hipercolesterolemia. Finalmente, no *splash test*, fêmeas LDLr KO expostas ao frio apresentaram aumento da latência para iniciar a autolimpeza e diminuição do tempo total do comportamento, sugerindo comportamento anedônico e tipo-depressivo. Não houve diferença nesses comportamentos entre os machos LDLr KO.

#### 4. Conclusão

Em conclusão, a exposição ao frio reverte os efeitos negativos da hipercolesterolemia familiar na memória de camundongos machos, mas não nas fêmeas. As consequências da ativação do tecido adiposo marrom (BAT) pode resultar em neuroproteção em machos, enquanto o comportamento tipo-depressivo observado nas fêmeas pode explicar a ausência de efeitos neuroprotetores semelhantes. Mais estudos são necessários para esclarecer os mecanismos envolvidos e as diferenças entre os sexos.

#### Bibliografia:

de Oliveira, J., Moreira, E. L. G., & de Bem, A. F. (2024). Beyond cardiovascular risk: Implications of Familial hypercholesterolemia on cognition and brain function. *Ageing Research Reviews*, *93*, 102149. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102149>

Demine, S., Renard, P., & Arnould, T. (2019). Mitochondrial Uncoupling: A Key Controller of Biological Processes in Physiology and Diseases. *Cells*, *8*(8). <https://doi.org/10.3390/CELLS8080795>

Elder, G. A., Ragnauth, A., Dorr, N., Franciosi, S., Schmeidler, J., Haroutunian, V., & Buxbaum, J. D. (2008). Increased locomotor activity in mice lacking the low-density lipoprotein receptor. *Behavioural Brain Research*, *191*(2), 256–265. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.03.036>

Engel, D. F., de Oliveira, J., Lopes, J. B., Santos, D. B., Moreira, E. L. G., Farina, M., Rodrigues, A. L. S., de Souza Brocardo, P., & de Bem, A. F. (2016). Is there an association between hypercholesterolemia and depression? Behavioral evidence from the LDLr  $-/-$  mouse experimental model. *Behavioural Brain Research*, *311*, 31–38. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.05.029>

Engel, D. F., Grzyb, A. N., de Oliveira, J., Pöttsch, A., Walker, T. L., Brocardo, P. S., Kempermann, G., & de Bem, A. F. (2019). Impaired adult hippocampal neurogenesis in a

mouse model of familial hypercholesterolemia: A role for the LDL receptor and cholesterol metabolism in adult neural precursor cells. *Molecular Metabolism*, 30, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.002>

Gaspar, R. C., Pauli, J. R., Shulman, G. I., & Muñoz, V. R. (2021). An update on brown adipose tissue biology: a discussion of recent findings. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 320(3), E488–E495. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00310.2020>

Heck, A. L., & Handa, R. J. (2019). Sex differences in the hypothalamic–pituitary–adrenal axis’ response to stress: an important role for gonadal hormones. *Neuropsychopharmacology*, 44(1), 45–58. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0167-9>

Lim, S., Honek, J., Xue, Y., Seki, T., Cao, Z., Andersson, P., Yang, X., Hosaka, K., & Cao, Y. (2012). Cold-induced activation of brown adipose tissue and adipose angiogenesis in mice. *Nature Protocols*, 7(3), 606–615. <https://doi.org/10.1038/nprot.2012.013>

Schamne, M. G., Mack, J. M., Moretti, M., Matheus, F. C., Walz, R., Lanfumey, L., & Prediger, R. D. (2018). The Gender-Biased Effects of Intranasal MPTP Administration on Anhedonic- and Depressive-Like Behaviors in C57BL/6 Mice: the Role of Neurotrophic Factors. *Neurotoxicity Research*, 34(4), 808–819. <https://doi.org/10.1007/s12640-018-9912-4>

Strelow, D. N., Magalhães, L. S., Paim, M. P., Krüger, L. D., Neto, J. S. S., Brüning, C. A., & Bortolatto, C. F. (2023). Depressive-like behavior and cognitive impairment induced by acute administration of dexamethasone: Pharmacological effects of 2-phenyl-3-(phenylselanyl)benzofuran in female Swiss mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 125, 110772. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2023.110772>

van Marken Lichtenbelt, W. D., Vanhomerig, J. W., Smulders, N. M., Drossaerts, J. M. A. F. L., Kemerink, G. J., Bouvy, N. D., Schrauwen, P., & Teule, G. J. J. (2009). Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *The New England Journal of Medicine*, 360(15), 1500–1508. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA0808718>

