

# INVESTIGAÇÃO DA FISIOPATOLOGIA DO DANO COGNITIVO DA DEFICIÊNCIA DE MCAD

## Ciências da Saúde

Clara Beltrão Valente<sup>1</sup>; Kamyla Pereira dos Reis<sup>2</sup>; Caterina Donnini<sup>1</sup>; Elen Lima<sup>3</sup>; Evellyn Cardoso<sup>1</sup>; Leidiane Souza<sup>3</sup>; Vivian Hipólito<sup>1</sup>; Viviane Ribeiro<sup>1</sup>; Dr. Gustavo da Costa Ferreira<sup>4</sup>; Dr<sup>a</sup>. Patrícia Fernanda Schuck<sup>4</sup>; Dr. Hercules Rezende Freitas<sup>1,4</sup> (orientador)

<sup>1</sup>Escola de Ciências da Saúde, Centro Universitário IBMR; <sup>2</sup>Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro; <sup>3</sup>Escola de Ciências da Saúde, Centro Universitário UNA Jataí, Goiás/GO, Brasil. <sup>4</sup>Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

## Introdução

A beta-oxidação é um processo catabólico que ocorre na mitocôndria, sendo a principal rota de metabolismo de ácidos graxos. Erros inatos nesse processo, como a deficiência de MCAD, causada por mutações no gene ACADM, são distúrbios autossômicos recessivos que afetam o metabolismo celular e todo o corpo. Ácidos graxos são importantes fontes de energia para órgãos como coração, fígado e músculos, mas seu acúmulo no sangue é prejudicial. Pacientes com deficiência de MCAD apresentam sintomas como vômitos, letargia e risco de complicações graves durante o jejum prolongado. O tratamento envolve evitar o jejum e suplementação de carnitina quando necessário. O presente trabalho avaliou os níveis de RNAm do gene ACADM em diferentes tecidos e estruturas cerebrais, explorando a relação com manifestações clínicas. No entanto, ainda há lacunas no entendimento do impacto da deficiência de MCAD no sistema nervoso central e outros tecidos.

## Objetivos

Investigar os níveis de RNAm do gene ACADM em diversas estruturas cerebrais e tecidos, bem como explorar a interação gênica relacionada a ACADM e suas manifestações clínicas associadas.

## Metodologia

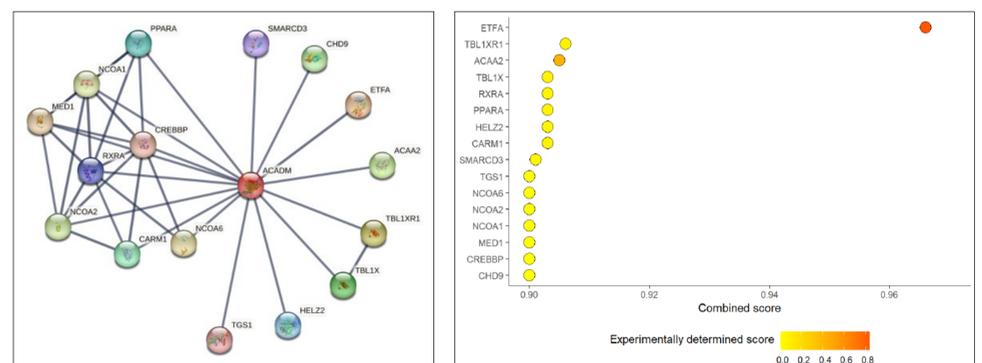
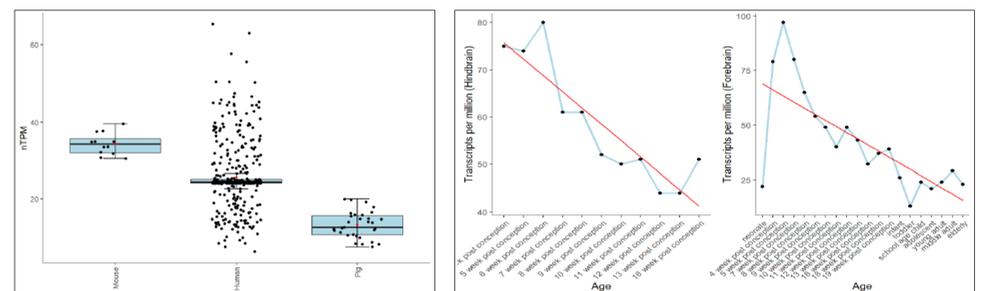
O estudo utilizou dados de expressão da MCAD de diferentes estruturas do sistema nervoso central obtidos do *The Human Protein Atlas*, normalizados e expressos em nTPM. Além disso, explorou interações proteína-proteína da MCAD, redes genômicas e dados complementares de expressão de MCAD de outras fontes. Utilizou análise estatística com a linguagem R e considerou rejeitar hipóteses nulas quando o valor de  $p$  dos testes de hipótese foi menor que 0,05.

## Resultados

O estudo analisou a expressão de MCAD no córtex cerebral humano, encontrando valores semelhantes em diferentes grupos de sexo, idade e hemisfério. Sugere-se, portanto, que as manifestações clínicas relacionadas à MCAD não variam entre sexos ou hemisférios.

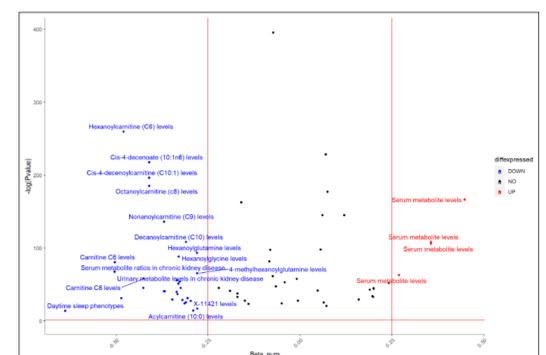
## Resultados

No entanto, ao segmentar os dados por sub-região, identificou-se maior expressão em áreas associadas ao processamento cognitivo, emocional e de tomada de decisões, enquanto menor expressão foi observada em regiões relacionadas ao controle de comportamentos viciantes, processamento de ameaças e linguagem. Além disso, o estudo comparou a expressão de MCAD em humanos, camundongos e porcos, com variações significativas entre as espécies. Também explorou interações gênicas com o gene ACADM, destacando a importância do gene ETFA e ACAA2 na oxidação de ácidos graxos. Por fim, identificou fenótipos associados ao padrão genético ACADM, relacionando MCAD a níveis plasmáticos de ácidos graxos e distúrbios do sono, possivelmente devido a letargia e hipoglicemia durante o jejum.



## Conclusões

O estudo analisou a expressão do gene ACADM no cérebro humano, destacando variações em áreas ligadas ao processamento cognitivo e emocional.



Notou-se que a expressão de MCAD em humanos é menor do que em camundongos, sugerindo uma maior importância dessa proteína para roedores. Além disso, a pesquisa mostrou que o gene ACADM tem atividade diferenciada durante o desenvolvimento infantil e tende a diminuir na idade adulta. Identificou-se a relevância dos genes ETFA e ACAA2 na oxidação de ácidos graxos e sua forte associação com o gene ACADM. Por fim, os principais fenótipos relacionados a ACADM estão relacionados aos níveis plasmáticos de substâncias da beta-oxidação e ao controle do sono diurno.



## Apoio financeiro:

Ânima Educação;  
FAPERJ;  
CNPq.