

ESTUDO MORFOLÓGICO E DA EXPRESSÃO GÊNICA DAS ENZIMAS DE METILAÇÃO DO DNA NO HIPOCAMPO DE RATOS *WISTAR* QUE RECEBERAM DOXORRUBICINA DURANTE A INFÂNCIA, TRATADOS OU NÃO COM CURCUMINA OU RESVERATROL, E AVALIADOS EM IDADE ADULTA

Autora: Thalita de Sousa Ramos

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Fernandes Bondan

Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Augusto da Silva

Antraciclinas, como a doxorubicina (DOX), constituem o eixo central nos protocolos de tratamento de tumores sólidos e hematológicos em crianças. Todavia, são descritos efeitos colaterais cognitivos de médio e longo prazo, envolvendo distúrbios de atenção e memória e destituídos de intervenção terapêutica consolidada. Este estudo tem como objetivo investigar a resposta glial e a expressão gênica das enzimas da maquinaria epigenética relacionada com a metilação do DNA de ratos com disfunção cognitiva tardia pela administração de DOX na infância, tratados ou não com o polifenol natural resveratrol (RSV) ou com o pigmento curcumina (CUR), ambos com reconhecidas atividades antioxidantes e anti-inflamatórias. Foram utilizados ratos *Wistar* machos, com duas semanas de idade, injetados com DOX (2,5 mg/kg/semana, via intraperitoneal - IP, durante três semanas e 0,1 mL/kg/dia de água destilada por via oral - VO), em associação ou não com RSV (10 mg/kg/dia, VO, durante o mesmo período), ou com CUR (100 mg/kg/dia, VO, durante o mesmo período). Os animais do grupo controle receberam uma injeção de solução fisiológica a 0,9% (IP, mesmo volume) e água destilada diariamente (VO). Aos 90 dias, os encéfalos foram coletados e os hipocampus analisados por marcação imuno-histoquímica para GFAP (astrócitos), Iba1 (microglia), sinaptofisina (neurônios), vimentina, enolase, p53 e bcl-2. O estudo morfométrico das populações astrocitária e microglial será realizado pela análise Sholl nas áreas CA1, CA2 e CA3 do hipocampo. O estudo epigenético

foi realizado por meio da análise de expressão gênica para as enzimas de metilação do DNA DNMT1, DNMT3A, DNMT3B, TET1, TET2 e TET3.