

**eP1249****Evidência experimental de que a mevalonolactona provoca disfunção mitocondrial em cérebro de ratos jovens: possível mecanismo patogênico do dano cerebral na acidúria mevalônica**

Kaleb Pinto Spannenberger, Cristiane Cecatto, Janaína Camacho da Silva, Alessandro Wajner, Ângela Zanatta, Moacir Wajner, Alexandre Umpierrez Amaral - UFRGS

A acidúria mevalônica (AMV) é uma desordem inflamatória multissistêmica causada por uma deficiência severa na atividade da mevalonato cinase, levando ao acúmulo de ácido mevalônico (AM) e mevalonolactona (ML) nos tecidos e líquidos biológicos dos pacientes afetados. Retardo no desenvolvimento físico e psicomotor, ataxia cerebelar e alterações hepáticas geralmente são observadas. Considerando que a patogênese das alterações cerebrais e hepáticas nessa doença é pouco conhecida, o presente estudo avaliou os efeitos do AM e da ML sobre importantes parâmetros da homeostase bioenergética e do cálcio em cérebro e fígado de ratos. Foram utilizadas preparações mitocondriais obtidas desses tecidos de ratos Wistar com 30 dias de vida. Os parâmetros da homeostase bioenergética e do  $Ca^{2+}$  avaliadas foram o potencial de membrana mitocondrial ( $\Delta\Psi_m$ ), o conteúdo de NAD(P)H da matriz, o inchamento mitocondrial e a capacidade de retenção de cálcio, bem como os parâmetros respiratórios estado 3 (estimulado por ADP), estado 4 (estimulado por oligomicina) e estado desacoplado (estimulado por CCCP) através da medida do consumo de oxigênio. A ML diminuiu acentuadamente o  $\Delta\Psi_m$ , o conteúdo de NAD(P)H e a capacidade de retenção de  $Ca^{2+}$ , e induziu inchamento mitocondrial em mitocôndrias de cérebro, sem causar alterações em mitocôndrias de fígado. Esses efeitos foram completamente prevenidos por ciclosporina A e ADP, inibidores da abertura do poro de transição de permeabilidade (PTP) mitocondrial, bem como por vermelho de rutênio, um inibidor da captação mitocondrial  $Ca^{2+}$ , indicando o envolvimento do PTP e a importância do  $Ca^{2+}$ , respectivamente. No entanto, a ML não alterou os parâmetros respiratórios. Verificamos ainda que o AM não foi capaz de alterar nenhum dos parâmetros testados, sugerindo uma ação seletiva da ML. Nossos resultados indicam que a ML prejudica de maneira significativa a bioenergética mitocondrial e a homeostase de  $Ca^{2+}$  em cérebro induzindo PTP. Finalmente, presume-se que o distúrbio das funções mitocondriais induzido pela ML pode contribuir para as alterações cerebrais características dos pacientes afetados pela AMV. Palavras-chaves: acidúria mevalônica, mevalonolactona, função mitocondrial