



Evento	Salão UFRGS 2018: SIC - XXX SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2018
Local	Campus do Vale - UFRGS
Título	Evidência experimental que os ácidos graxos acumulados na deficiência da VLCAD causam disfunção mitocondrial em músculo esquelético de ratos
Autor	LUCAS HENRIQUE RODRIGUES DA SILVA
Orientador	MOACIR WAJNER

Evidência experimental que os ácidos graxos acumulados na deficiência da VLCAD causam disfunção mitocondrial em músculo esquelético de ratos

Lucas Henrique Rodrigues da Silva¹, Moacir Wajner^{1,2}

¹Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

²Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

A deficiência da desidrogenase de acil-CoA de cadeia muito longa (VLCAD) é a doença mais frequente da β -oxidação de ácidos graxos de cadeia longa com uma incidência de 1:50.000-1:100.000 nascidos vivos. É bioquimicamente caracterizada pelo acúmulo de ácidos graxos de cadeia longa, especialmente os ácidos cis-5-tetradecenóico (Cis-5) e mirístico (Myr), e seus derivados de carnitina. A doença é clinicamente heterogênea, entretanto os pacientes geralmente apresentam cardiomiopatia, hepatopatia com hipoglicemia hipocetótica recorrente, bem como fraqueza muscular, mialgia, episódios de mioglobinúria e rabdomiólise. As manifestações são principalmente induzidas por situações catabólicas como jejum, exercício, infecções e hipertermia que também estão associadas com um aumento significativo das concentrações dos metabólitos acumulados. Investigamos os efeitos *in vitro* do Cis-5 e do Myr sobre importantes parâmetros de bioenergética, medidos através do consumo de oxigênio em preparações mitocondriais de músculo esquelético, utilizando um aparelho OROBOROS que contém eletrodos de oxigênio. Também foram determinadas a produção de ATP através da luminescência da luciferina e anisotropia que reflete a fluidez de membrana mitocondrial. Os parâmetros respiratórios medidos são estimulados pela adição de substratos. A adição de ADP determina o estado 3 (respiração fosforilante e rápida), oligomicina o estado 4 (respiração de repouso e não fosforilante) e o CCCP o estado desacoplado (respiração rápida não fosforilante). Myr e Cis-5 aumentaram significativamente o estado 4 da respiração mitocondrial utilizando glutamato mais malato (GM) ou succinato como substratos, indicando um comportamento desacoplador. Além disso, estes ácidos graxos diminuíram significativamente o estado 3 e a respiração desacoplada, sugerindo inibição metabólica. Neste particular, observamos que esses efeitos inibitórios foram mais pronunciados utilizando GM e Myr quando comparados ao uso do succinato e com o Cis-5. Também observamos que Myr e Cis-5 diminuíram a produção de ATP sem alterar a fluidez da membrana mitocondrial, tornando improvável a desestabilização da membrana mitocondrial pela interação desses ácidos graxos com os fosfolípidos de membrana. Nossos resultados indicam mitotoxicidade comprometendo a respiração mitocondrial pelos ácidos graxos que mais se acumulam na deficiência da VLCAD que possivelmente possa estar associada aos sintomas musculares e as anormalidades esqueléticas que são frequentemente observadas nos pacientes acometidos por essa doença.

Apoio financeiro: CNPq, PROPESq/UFRGS, FAPERGS, PRONEX, FINEP IBN-Net e INCT-EN.