

**P 3247****Evidência experimental que um comprometimento na bioenergética mitocondrial não está diretamente envolvido com o dano cerebral apresentado por camundongos nocautes para a glutaril-CoA desidrogenase submetidos a uma sobrecarga de lisina**

Ana Paula de Abreu Lopes, Alexandre Umpierrez Amaral, Bianca Seminotti, Rafael Teixeira Ribeiro, Francine Hehn de Oliveira, Moacir Wajner  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

A acidemia glutárica tipo I (AG I) é uma doença metabólica caracterizada bioquimicamente pelo acúmulo de ácido glutárico e 3-hidroxi-glutárico no cérebro e líquidos biológicos em indivíduos afetados. A maioria dos pacientes apresenta leucoencefalopatia cortical progressiva e degeneração estriatal aguda. Disfunção bioenergética tem sido estudada como um importante patomecanismo do dano cerebral presente na AG I. O nosso objetivo no presente trabalho foi investigar o envolvimento da disfunção mitocondrial na fisiopatologia da AG I. Foram utilizados camundongos de 30 dias, selvagens (WT) ou nocautes para a enzima glutaril-CoA desidrogenase (*Gcdh*<sup>-/-</sup>), os quais foram submetidos a uma dieta normal ou enriquecida com lisina (Lis 4,7%) por 60 horas. Os seguintes parâmetros da bioenergética mitocondrial foram avaliados em mitocôndrias isoladas: atividade das enzimas do ciclo do ácido cítrico, liberação de lactato, parâmetros respiratórios e o potencial de membrana mitocondrial ( $\Delta\psi_m$ ). Análise histológica cerebral foi realizada em animais de 30 dias, bem como em animais de 60 dias com dieta normal e em animais de 90 dias submetidos a uma normal ou rica em Lis durante 30 dias. Observou-se uma redução moderada na atividade da enzima citrato sintase e isocitrato desidrogenase sem alterações significativas na liberação de lactato em estriado de camundongos *Gcdh*<sup>-/-</sup>, os quais foram submetidos a uma dieta rica em Lis. Além disso, os parâmetros respiratórios e o  $\Delta\psi_m$  não foram alterados. A análise histológica revelou a presença de intensa vacuolização em córtex cerebral de camundongos *Gcdh*<sup>-/-</sup> de 60 e 90 dias de vida alimentados com ração normal e em estriado de camundongos *Gcdh*<sup>-/-</sup> quando alimentados com uma dieta rica em Lis por 30 dias. Nossos resultados demonstraram leves alterações na bioenergética mitocondrial no estriado de camundongos *Gcdh*<sup>-/-</sup> após uma curta exposição (60 horas) a uma dieta rica em Lis e importantes alterações histopatológicas nessa estrutura cerebral quando animais *Gcdh*<sup>-/-</sup> foram submetidos a essa mesma dieta por um longo período (30 dias). Analisando os resultados em conjunto, é possível concluir que outros mecanismos podem estar envolvidos nas alterações cerebrais apresentadas pelos animais *Gcdh*<sup>-/-</sup>. Informamos que o projeto foi aprovado pelo CEP HCPA. Palavras-chaves: Acidemia glutárica tipo I, bioenergética mitocondrial, histopatologia cerebral. Projeto 130314