



Evento	Salão UFRGS 2018: SIC - XXX SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2018
Local	Campus do Vale - UFRGS
Título	O bezafibrato previne as alterações de atividades de enzimas antioxidantes e da biogênese mitocondrial em córtex cerebral de ratos tratados com ácido 3-metilglutárico
Autor	LETHÍCIA WITZ AQUINO
Orientador	CARLOS SEVERO DUTRA FILHO

O bezafibrato previne as alterações de atividades de enzimas antioxidantes e da biogênese mitocondrial em córtex cerebral de ratos tratados com ácido 3-metilglutárico

Lethícia Witz Aquino

Orientador: Prof. Dr. Carlos Severo Dutra-Filho

PPG Ciências Biológicas: Bioquímica, Departamento de Bioquímica, ICBS, UFRGS, RS, Brasil.

A acidúria 3-metilglutacônica do tipo I (MGTA I) é um erro inato do metabolismo de caráter autossômico recessivo causado pela atividade deficiente da enzima 3-metilglutaconil-CoA hidratase que acarreta no acúmulo do ácido 3-metilglutárico (MGA) em tecidos e líquidos biológicos dos pacientes afetados. Clinicamente, essa doença é caracterizada principalmente por déficit psicomotor, dificuldades na fala e retardo mental que podem aparecer na infância ou na adolescência. Considerando-se que os mecanismos responsáveis pela fisiopatologia do dano neurológico da MGTA I ainda não estão totalmente estabelecidos, o objetivo deste trabalho foi o de avaliar os efeitos *in vivo* da administração intraperitoneal de MGA sobre as atividades de enzimas antioxidantes e da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PDH), bem como sobre os níveis de proteínas envolvidas na biogênese mitocondrial em córtex cerebral de ratos. Também foram estudados os efeitos do bezafibrato (BEZ), um composto indutor de biogênese mitocondrial e potencialmente neuroprotetor, frente aos efeitos do MGA, visto que as terapias disponíveis para a MGTA I não são eficazes. Ratos Wistar de 23 dias de idade receberam um pré-tratamento por gavagem de óleo de milho (veículo) ou BEZ (100 mg/kg) por 7 dias, 1 vez ao dia. No 30º dia de vida, os animais receberam 3 injeções intraperitoneais de NaCl ou MGA com intervalo de 90 min entre as injeções. Assim, os grupos experimentais foram nomeados da seguinte forma: Óleo+NaCl, Óleo+MGA, e BEZ+MGA. Enfatize-se aqui que dados da literatura já evidenciaram que a dose utilizada de BEZ não altera *per se* as atividades de enzimas antioxidantes. Os ratos foram eutanasiados 1 h após a última injeção de NaCl ou MGA e tiveram o córtex cerebral dissecado. O córtex cerebral foi homogeneizado em tampão específico para cada técnica e utilizado então para avaliar as atividades da glutathiona peroxidase (GPx), glutathiona redutase (GR), glutathiona S-transferase (GST), catalase (CAT) e G6PDH. Em outros experimentos, o córtex foi homogeneizado e preparado para a determinação do conteúdo de proteínas envolvidas na biogênese mitocondrial por *western blotting*. A análise estatística foi realizada por ANOVA seguida do teste de Duncan, sendo consideradas significativas as diferenças entre grupos quando $P < 0,05$. Nossos resultados mostraram que o MGA aumentou as atividades da CAT, GR e GST, porém diminuiu a atividade da GPx e G6PDH no córtex dos ratos. O BEZ preveniu o aumento das atividades da CAT, GR e GST e a diminuição da atividade de GPx causado pelo MGA. Ainda verificamos que o MGA causou a diminuição do conteúdo proteico nuclear de PGC-1 α e do conteúdo total de Sirt1. O BEZ preveniu as alterações verificadas no conteúdo dessas proteínas. Os nossos achados mostram que o MGA altera as defesas antioxidantes enzimáticas cerebrais, sugerindo que esse ácido orgânico induz estresse oxidativo. O MGA ainda causou prejuízo na biogênese mitocondrial, já que alterou os níveis de Sirt1 e de PGC-1 α , possivelmente através da produção excessiva de radicais livres. Finalmente, visto que o BEZ preveniu a maior parte dos efeitos tóxicos causados pelo MGA, pode ser sugerido que esse composto seja um promissor adjuvante terapêutico para o tratamento de pacientes portadores de MGTA I.

Apoio Financeiro: CNPq, CAPES, Propesq-UFRGS, FAPERGS, PRONEX, INCT-EN.