



Evento	Salão UFRGS 2020: SIC - XXXII SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2020
Local	Virtual
Título	Disfunção bioenergética causada pelo ácido D-2-hidroxiglutárico em coração
Autor	RAFAEL PALAVRO
Orientador	MOACIR WAJNER

Disfunção bioenergética causada pelo ácido D-2-hidroxi glutárico em coração

Rafael Palavro¹, Moacir Wajner¹

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

A acidúria D-2-hidroxi glutárica (D-2-HGA) é uma doença neurometabólica bioquimicamente caracterizada pelo acúmulo tecidual e elevada excreção urinária do ácido D-2-hidroxi glutárico (D-2-HG) nos pacientes acometidos pela mesma. A D-2-HGA pode ser subdividida em tipos I e II, ocasionadas por mutações nos genes que codificam as enzimas D-2-hidroxi glutarato desidrogenase e isocitrato desidrogenase II, respectivamente. Clinicamente os pacientes afetados pela D-2-HGA tipo II apresentam um quadro de cardiomiopatia grave e níveis muito elevados de D-2-HGA. Considerando que os mecanismos bioquímicos envolvidos na disfunção cardíaca presente na D-2-HGA tipo II são pouco conhecidos, este estudo teve por objetivo avaliar os efeitos *in vitro* do D-2-HG sobre parâmetros bioenergéticos em preparações mitocondriais de coração de ratos *Wistar* machos de 30 dias de vida e em linhagem de células cardíacas (H9c2). O D-2-HG provocou severa redução na respiração estimulada por ADP (estado 3), e na respiração máxima das mitocôndrias cardíacas que utilizaram glutamato como substrato respiratório. Efeitos similares foram observados nas células H9c2 (permeabilizadas com digitonina), utilizando o protocolo respiratório SUIT, demonstrando comprometimento do metabolismo oxidativo em ambos os modelos. As atividades da creatina quinase, citocromo c oxidase, alfa-cetoglutarato desidrogenase e citrato sintase, bem como a produção de ATP foram severamente inibidas pelo D-2-HG em cardiomiócitos cultivados e preparações mitocondriais cardíacas. Nossos resultados indicam que o principal metabólito acumulado na D-2-HGA compromete a bioenergética em coração. Presume-se que esse mecanismo possa contribuir para a cardiomiopatia que acomete pacientes com D-2-HGA tipo II.