

## Introdução

A acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica (A3HMG) é um distúrbio metabólico de herança autossômica recessiva bioquimicamente caracterizado pelo acúmulo tecidual dos ácidos 3-hidroxi-3-metilglutárico (HMG), 3-metilglutacônico (MGT) e 3-metilglutárico (MGA). Os pacientes afetados por essa doença apresentam predominantemente encefalopatia com edema cerebral e anormalidades nos gânglios da base, mas apesar de os sintomas serem predominantemente neurológicos, seus mecanismos ainda não estão totalmente elucidados.

## Objetivo

Tendo em vista a similaridade estrutural dos compostos acumulados na A3HMG com o glutamato e que os receptores do tipo NMDA são responsáveis pela ativação de várias rotas de sinalização envolvendo a homeostase do sistema de fosforilação, avaliamos os efeitos *in vitro* dos ácidos HMG, MGT e MGA na fosforilação de proteínas do citoesqueleto em estriado e córtex cerebral de ratos jovens.

## Material e Métodos

Fatias de córtex e estriado de ratos de 30 dias foram incubadas com <sup>32</sup>P ortofosfato durante 1 hora a 30°C na presença ou ausência dos ácidos HMG, MGA ou MGT. Com a finalidade de investigar os mecanismos de ação, fatias de estriado foram co-incubadas com HMG e caliculina (inibidor das fosfatases de proteínas PP1 e PP2A) ou FK-506 (inibidor da calcineurina).

## Resultados

Os resultados obtidos demonstraram que tanto o HMG quanto o MGA induziram hipofosforilação dos filamentos intermediários (FIs) em ambas estruturas cerebrais enquanto o MGT inibiu a fosforilação das subunidades dos FIs apenas no estriado. Além disso foram investigados os mecanismos de ação do HMG, principal metabólito acumulado na doença, sobre a fosforilação dos FIs. Neste contexto, verificamos que os inibidores da PP1, PP2A e da calcineurina não foram capazes de reverter a hipofosforilação causada pelo HMG em estriado de ratos, indicando que a ativação dessas fosfatases provavelmente não está envolvida no efeito causado pelo HMG.

## Conclusão

Nossos resultados demonstram que os metabólitos acumulados na A3HMG causaram um desequilíbrio no sistema fosforilante dos FIs. Tendo em vista que a hipofosforilação dessas proteínas tem sido previamente relacionada a disfunções neuronais em outras patologias do sistema nervoso central, podemos presumir, ao menos em parte, que o acúmulo desses metabólitos contribui para o dano neurológico apresentado pelos pacientes acometidos por essa doença.

