

## RESVERATROL ALTERA A FUNÇÃO MITOCONDRIAL EM CÉLULAS ESTRELADAS HEPÁTICAS

Coelho BP<sup>1</sup>, Martins LAM<sup>1</sup>, Vieira MQ<sup>1,2</sup>, Ilha M<sup>1</sup>, Vasconcelos M<sup>1</sup>, Gaelzer, MM<sup>1</sup>, de Quadros AH<sup>1</sup>, Guma FCR<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Bioquímica, ICBS – UFRGS, Porto Alegre/RS, Brasil

<sup>2</sup> Centro de Microscopia Eletrônica, UFRGS, Porto Alegre/RS, Brasil

coelhobarbarap@gmail.com

**Introdução:** O Resveratrol é conhecido por suas propriedades antioxidantes. Esse composto também tem sido relacionado a efeitos citotóxicos e pró-oxidantes dependentes de concentração. Em estudo anterior demonstramos que o tratamento com Resveratrol (1-50  $\mu$ M) é pró-oxidante em células GRX, as quais são um modelo de células estreladas hepáticas (HSC). As HSCs possuem um importante papel na fibrogênese hepática. A ativação contínua dessas células devido à infecção viral, desordens metabólicas ou abuso de álcool ocasiona um processo crônico de inflamação. Nesse contexto, as HSCs apresentam aumento de proliferação, sendo as principais produtoras de matriz extracelular, contribuindo para a fibrose hepática. **Objetivos:** Considerando que a mitocôndria é uma importante fonte de espécies reativas e sabendo-se que o estresse oxidativo pode ativar HSCs, nós avaliamos se o Resveratrol induz alterações no metabolismo mitocondrial em células GRX. **Material e Métodos:** A linhagem celular murina GRX foi estabelecida anteriormente por indução de granuloma hepático. As células foram tratadas por 24h com 1, 10 e 50 $\mu$ M de Resveratrol. A massa mitocondrial foi avaliada por Mitotracker Green, o potencial de membrana foi analisado por JC-1, e a produção de superóxido medida por MitoSox. A análise ultraestrutural das células foi realizada por microscopia eletrônica de transmissão. **Resultados:** Todas as concentrações de Resveratrol promoveram aumento da massa mitocondrial, mas apenas 10 e 50 $\mu$ M diminuíram o potencial de membrana. Enquanto que 1 $\mu$ M de Resveratrol aumentou superóxido, 10 e 50 $\mu$ M diminuíram a produção dessa molécula. O tratamento com Resveratrol 50 $\mu$ M promoveu alterações na estrutura da organela, caracterizadas como “swelling”. **Conclusão:** Resveratrol em 10 e 50 $\mu$ M compromete a função mitocondrial. O aumento da massa nessa organela pode estar relacionado a “swelling”. Danos à mitocôndria podem estar associados a alterações na produção de superóxido, visto que o aumento das espécies reativas intracelulares observado em estudo anterior pode estar relacionado à dismutação do superóxido.

## RESVERATROL IMPAIRS MITOCHONDRIAL FUNCTION IN HEPATIC STELLATE CELLS

Coelho BP<sup>1</sup>, Martins LAM<sup>1</sup>, Vieira MQ<sup>1,2</sup>, Ilha M<sup>1</sup>, Vasconcelos M<sup>1</sup>, Gaelzer, MM<sup>1</sup>, de Quadros AH<sup>1</sup>, Guma FCR<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Biochemistry, ICBS – UFRGS, Porto Alegre/RS, Brazil

<sup>2</sup> Electron Microscopy Center, UFRGS, Porto Alegre/RS, Brazil

coelhobarbarap@gmail.com

**Introduction:** Resveratrol is known for its antioxidant properties; however this compound has been proposed to have cytotoxic and pro-oxidant effects depending on its concentration. We previously reported the dose-dependent pro-oxidant effects of Resveratrol treatment (1 to 50 $\mu$ M) on GRX, a hepatic stellate cell (HSC) model. HSCs play an important role in liver fibrogenesis. The continuous activation of these cells due to virus infection, metabolic disorders or alcohol abuse leads to a chronic inflammation process. In this context, HSCs proliferate more rapidly and become the main extracellular matrix producers, contributing to liver fibrosis. **Aim:** Considering mitochondria as an important source of reactive species and knowing that oxidative stress can activate HSCs, we evaluated whether Resveratrol induce alterations on this organelle metabolism on GRX. **Material and Methods:** The mouse GRX cell line was established previously through induced liver fibre granulomas. Cells were treated for 24h with 1, 10 and 50 $\mu$ M of Resveratrol. Mitochondrial mass was evaluated with mitotracker green, mitochondrial membrane potential was accessed by JC-1, and mitochondrial superoxide production was measured by MitoSox. Ultrastructural analysis was performed on transmission electron microscopy images. **Results:** All Resveratrol concentrations promoted increase of mitochondrial mass, but only 10 and 50  $\mu$ M decreased mitochondrial membrane potential. While 1 $\mu$ M of Resveratrol increased mitochondrial superoxide, 10 and 50 $\mu$ M decreased this molecule production. Resveratrol treatment with 50 $\mu$ M promoted changes on mitochondrial structure, characterizing swelling. **Conclusion:** Resveratrol at 10 and 50 $\mu$ M impair mitochondrial function. These organelles suffered mass increase that may be related to swelling. Damage to mitochondria could be associated to changes on superoxide production since the intracellular increase of reactive species found previously can be related to superoxide dismutation.