

Departamento de Bioquímica, ICBS, UFRGS. Serviço de Genética Médica, HCPA, Brasil

A deficiência das desidrogenases de hidroxiacilas-CoA de cadeia longa (LCHAD) é um erro inato do metabolismo da oxidação de ácidos graxos. Pacientes afetados pela deficiência da LCHAD acumulam altas concentrações de 3-hidroxiácidos de cadeia longa como os ácidos 3-hidroxidodecanóico (3HDA) e 3-hidroxitetradecanóico (3HTA), que são intermediários potencialmente tóxicos, nos tecidos e fluidos biológicos. Os sintomas da doença são predominantemente neurológicos e se apresentam como letargia, coma, convulsão e muitas vezes ocorre a morte súbita do paciente. Até o presente momento, os mecanismos fisiopatológicos dessa doença ainda não estão caracterizados. Assim, foi investigado o efeito *in vitro* dos ácidos 3HDA e 3HTA sobre parâmetros da homeostase mitocondrial em cérebro de ratos jovens, tais como estado 3 e estado 4 da respiração mitocondrial, bem como razão do controle respiratório e potencial de membrana em preparações mitocondriais utilizando glutamato/malato ou succinato como substrato. Verificamos que 3HDA e 3HTA aumentaram o estado 4 da respiração mitocondrial e diminuíram a razão do controle respiratório e o potencial de membrana mitocondrial. Adicionalmente, foi observado que o 3HTA diminui o estado 3 da respiração mitocondrial e a razão ADP/O somente quando glutamato/malato é utilizado como substrato. Estes resultados demonstram que o 3HDA e 3HTA atuam como desacopladores da fosforilação oxidativa em cérebro de ratos jovens. Tomados em seu conjunto, esses dados indicam que uma disfunção mitocondrial pode estar envolvida na patogenia dos sintomas neurológicos apresentados por pacientes com a deficiência da LCHAD. Apoio financeiro: CNPq, PROPESq/UFRGS, FAPERGS, PRONEX, FINEP Rede Instituto Brasileiro de Neurociência (IBN-Net) # 01.06.0842-00, INCT-EN.