

**Efeitos da restrição calórica e do tratamento com dinitrofenol, potenciais indutores de biogênese mitocondrial, sobre os distúrbios metabólicos de modelo animal hipercolesterolêmico.**

Gabriel G Dorighello, Helena C F Oliveira.

Depto Biologia Estrutural e Funcional, Instituto de Biologia, Unicamp, Campinas, SP, Brasil.

Distúrbios metabólicos como as dislipidemias, hipertensão arterial, resistência à insulina e obesidade são considerados fatores de risco para aterosclerose e conseqüente doenças cardiovasculares. Intervenções dietéticas e farmacológicas são utilizadas na tentativa de prevenir ou reduzir a incidência desses distúrbios. Uma dessas intervenções é o uso de regimes de restrição calórica, que está relacionada com o aumento da longevidade e diminuição da incidência de doenças crônicas ligadas ao envelhecimento. A restrição calórica aumenta a biogênese mitocondrial como resposta celular ao estresse da deprivação energética. O composto 2,4-dinitrofenol (DNP) promove o desacoplamento mitocondrial e conseqüente redução da eficiência de geração de ATP, o que também resulta em estímulo para biogênese mitocondrial. Em nosso laboratório, demonstramos que os camundongos hipercolesterolêmicos, deficientes do receptor de LDL (R0), apresentam alterações importantes no metabolismo energético e no estado redox e desenvolvem aterosclerose espontânea. Assim, o objetivo desse trabalho foi avaliar os efeitos da restrição calórica e do tratamento com DNP sobre o metabolismo e a aterosclerose em camundongos R0. A restrição calórica apesar de diminuir o consumo alimentar, gerou diversos efeitos metabólicos não esperados como o aumento na concentração do colesterol total e das frações VLDL e LDL plasmáticas, dos depósitos adiposos viscerais e subcutâneos, assim como, tornou os camundongos hiperglicêmicos e hiperinsulinêmicos, intolerantes à glicose e resistentes à insulina. Apesar da diminuição observada em alguns parâmetros no estado redox sistêmico e tecidual, os camundongos restritos caloricamente apresentaram um aumento de 3 vezes na área de lesão aterosclerótica da raiz da aorta. Por outro lado, o tratamento com DNP, causou uma diminuição na concentração dos ácidos graxos plasmáticos, sem alterar os níveis plasmáticos de outros lipídeos, a homeostase glicêmica, a massa dos depósitos adiposos e os marcadores inflamatórios. Além disso, o desacoplamento mitocondrial brando, promovido pelo DNP, levou a diminuição na geração mitocondrial de espécies reativas de oxigênio e no conteúdo de proteínas carboniladas hepáticas. O desenvolvimento espontâneo da aterosclerose foi significativamente diminuído nos camundongos tratados com DNP, independentemente de outros fatores de risco já bem estabelecidos, como o colesterol e marcadores inflamatórios plasmáticos. Deste modo, o regime de restrição calórica não é indicado para condição de hipercolesterolemia causada por deficiência do receptor de LDL. Em contrapartida, o tratamento com DNP, possivelmente via desacoplamento mitocondrial brando, promoveu a redução do desenvolvimento da aterosclerose, independentemente, de outros fatores de risco, demonstrando com isso, a relevância da mitocôndria como potencial alvo terapêutico em distúrbios metabólicos.