

PAPEL HORMÉTICO DO EXERCÍCIO FÍSICO NA ISQUEMIA/REPERFUSÃO CARDÍACA: CONTRIBUIÇÃO DO EIXO INTRACELULAR PKCÉPSILON-ALDH2

Domingues, L. S.^{1,2}; Ueta, C. B.¹; Ferreira, J. C. B.¹.

¹Departamento de Anatomia do Instituto de Ciências Biomédicas, ²Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo

Agência Financiadora: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

O infarto agudo do miocárdio, caracterizado pelos danos associados aos processos de isquemia/reperfusão cardíaca, é um importante problema de saúde pública, sendo a principal causa de morbidade e mortalidade no Brasil. Recentemente, nosso grupo demonstrou que o pré-condicionamento isquêmico, caracterizado por breves insultos de isquemia alternados com curtos períodos de reperfusão, é capaz de produzir cardioproteção frente à isquemia sustentada. Ainda, observamos que esse processo é dependente da translocação da proteína quinase C isoforma épsilon (PKC ϵ) para a mitocôndria cardíaca¹ e subsequente fosforilação da enzima mitocondrial aldeído desidrogenase 2 (ALDH2)², cuja ativação possui uma correlação inversa com o grau de infarto do miocárdio após isquemia/reperfusão cardíaca. Semelhante ao pré-condicionamento isquêmico, o exercício físico quando realizado previamente também apresenta um efeito hormético, protegendo o coração dos danos causados pela isquemia/reperfusão. Entretanto, os aspectos celulares envolvidos neste processo ainda não foram elucidados e precisam ser melhor descritos. Buscando compreender esses aspectos, bem como a contribuição do eixo intracelular PKC ϵ -ALDH2 nesse processo, no presente estudo submetemos camundongos controles machos C57BL6 (selvagem-WT) e camundongos nocautes para a proteína quinase C ϵ (PKC ϵ KO) a um protocolo de exercício físico aeróbio por sete dias, baseado na máxima fase estável do lactato³. 24 horas após a última sessão de exercício o coração foi isolado dos animais, mantido *ex vivo* com perfusão retrograda artificial (técnica de *Langendorff*) e submetido ao insulto de isquemia/reperfusão, caracterizado por 35 minutos de isquemia e 60 de reperfusão. Nossos resultados parciais mostram que um protocolo de 7 dias de exercício físico foi capaz de reduzir a área de infarto cardíaca em camundongos WT em relação ao grupo sedentário (27,29 \pm 10,13% vs. 58 \pm 8,82%, respectivamente; p<0,05). Essa cardioproteção foi associada à melhora do metabolismo mitocondrial caracterizada pela diminuição na liberação de H₂O₂ mitocondrial. Ainda, mostramos que camundongos PKC ϵ KO não foram beneficiados pela cardioproteção mediada pelo exercício físico quando comparados a camundongos PKC ϵ KO não treinados (área de infarto: 60,05 \pm 8,92% vs. 65,26 \pm 11,35%, respectivamente). No momento estamos caracterizando o metabolismo

energético dos camundongos PKC ϵ KO e validando o envolvimento do eixo PKC ϵ -ALDH2 na cardioproteção induzida pelo exercício. Este trabalho revela o papel crucial da PKC ϵ na cardioproteção induzida pelo exercício físico.

- (1) CHURCHILL, E. N. *et al.* Ischaemic preconditioning improves proteasomal activity and increases the degradation of dPKC during reperfusion. **Cardiovascular Research** 85, 385–394, 2010.
- (2) CHEN, C. H. *et al.* Activation of aldehyde dehydrogenase-2 reduces ischemic damage to the heart. **Science**. 2008;321(5895):1493-5.
- (3) FERREIRA, J. C. B. *et al.* Maximal lactate steady state in running mice: effect of exercise training. **Clin Exp Pharmacol Physiol**. 2007;34(8):760-5.