

## INATIVACAO DA ENZIMA ALDEÍDO DESIDROGENASE 2 CONTRIBUI PARA A REDUÇÃO DO DESEMPENHO FÍSICO NA DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA

<sup>1,2</sup>RIBEIRO, M.A.C.; <sup>1,2</sup>FERREIRA, A.N.; <sup>2</sup>CAMPOS, J.C.; <sup>2</sup>FERREIRA, J.C.B.

<sup>1</sup>Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo; <sup>2</sup>Departamento de Anatomia, Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. FAPESP e CNPq.

A doença arterial periférica (DAP) é caracterizada por eventos isquêmicos intermitentes nos membros inferiores, que cronicamente resultam na redução do desempenho físico. Esse processo crônico-degenerativo decorre da diminuição no metabolismo muscular esquelético, e consequente perda da homeostase redox. Dentre os produtos do estresse oxidativo, se destaca o 4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE). Esse aldeído é extremamente reativo e estável, inativando irreversivelmente proteínas-chave do metabolismo mitocondrial. Em condições basais, o 4-HNE é removido pela enzima mitocondrial aldeído desidrogenase 2 (ALDH2); entretanto, em condições isquêmicas a ALDH2 apresenta atividade reduzida, contribuindo para o acúmulo de 4-HNE e propagação do seu sinal deletério. Considerando o contexto supracitado, decidimos caracterizar a atividade catalítica da ALDH2 na progressão da DAP em camundongos machos c57bl6 selvagens (3 meses de idade). A DAP foi mimetizada nos animais através da cirurgia de oclusão permanente da artéria femoral (pata esquerda) Esse projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética do ICB-USP (181/139/02). Nossos resultados mostram que os camundongos DAP apresentam significativa redução da atividade da enzima ALDH2 durante a progressão da doença (avaliada ao longo de 28 dias após cirurgia). Ainda, os animais DAP apresentam fluxo sanguíneo reduzido na pata operada (laser Doppler), desempenho motor voluntário prejudicado, dor, atrofia muscular e redução da contratilidade muscular *in vitro* quando comparados ao grupo Sham (falso operado) ao longo dos 28 dias de avaliação. Esses dados sugerem que a ALDH2 é sensível ao estresse metabólico na DAP. Para mostrar uma relação causal entre atividade da ALDH2 e DAP, induzimos DAP em camundongos transgênicos *knock-in* para a ALDH2 (atividade intrínscica ALDH2 reduzida). Os camundongos transgênicos com DAP apresentam drástica redução da atividade locomotora voluntária e disfunção muscular contrátil *ex vivo* em relação ao grupo selvagem DAP. Dessa forma, demonstramos pela primeira vez que a atividade da ALDH2 está reduzida na

progressão da DAP; e mostramos que camundongos transgênicos para ALDH2 são mais suscetíveis ao desenvolvimento da DAP. Esses achados são extremamente promissores e apontam a ALDH2 como um possível alvo terapêutico no tratamento da DAP. Atualmente testamos no laboratório uma molécula sintetizada pelo nosso grupo capaz de restaurar a atividade catalítica da ALDH2. Nossos dados preliminares mostram que a ativação da ALDH2 é capaz de aumentar em 58% o desempenho físico em animais saudáveis.