

Metabolismo Energético Mitocondrial e Cardiomiogênese para Regeneração Cardíaca

ANA ELISA TEÓFILO SATURI DE CARVALHO

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo Krieger
Programa de Cardiologia

RESUMO

Saturi de Carvalho, A.E.T. Metabolismo energético mitocondrial e cardiomiogênese para regeneração cardíaca [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Apesar dos avanços dos últimos anos, a reposição de cardiomiócitos permanece como um dos maiores desafios da medicina regenerativa. A comprovação da existência de mecanismos endógenos de proliferação cardíaca nos impulsionou a buscar o entendimento dos eventos moleculares envolvidos na proliferação de cardiomiócitos na vida pós-natal. Neste trabalho foi testada a hipótese da influência do metabolismo energético mitocondrial na cardiomiogênese, e seu impacto na regeneração cardíaca. No primeiro momento, foi descrito pela primeira vez o modelo de ressecção apical cardíaca em ratos neonatos. Demonstrou-se que há um período restrito as primeiras 24 horas de vida em que o animal é capaz de regenerar o tecido cardíaco, formando novos cardiomiócitos e permitindo a manutenção da função cardíaca na vida adulta. Esta capacidade é perdida 7 dias após o nascimento, havendo apenas reparo com tecido fibroso e prejuízo à função cardíaca. De maneira interessante, os dados apontaram para hipoperfusão da região apical em ambos os animais ressectados. Isso possivelmente acarretou em dano mitocondrial na vida adulta, sem influenciar a função cardíaca. De maneira a investigar os eventos moleculares da regeneração cardíaca neonatal foi realizado o sequenciamento de RNA dos corações de ratos neonatos de 1 e 7 dias de vida, ressectados e sham, pela técnica de RNASeq, que apontou a relevância da idade nas diferenças de expressão de genes relacionados ao

metabolismo, sendo que a intervenção da ressecção pouco influenciou o perfil de expressão gênica. Os resultados mostraram a troca de expressão de isoformas da via glicolítica com a maturação pós-natal, e a hiper-regulação da expressão de genes das vias da β -oxidação, fosforilação oxidativa e ciclo do ácido tricarboxílico durante o mesmo período. Entretanto, os dados funcionais da atividade metabólica do tecido cardíaco e cultura de cardiomiócitos neonatais mostraram que tanto a glicólise anaeróbia quanto o consumo de oxigênio relacionado à oxidação mitocondrial estiveram elevados no neonato de 1 dia, e foram reduzidos com o desenvolvimento cardíaco. As elevadas taxas de consumo de oxigênio nas culturas de cardiomiócitos de 1 dia de vida foram relacionadas principalmente à produção de ATP. Esses cardiomiócitos foram capazes de proliferar em cultura na presença de soro como estimulador. Assim sendo, as análises de expressão gênica sozinhas pareceram ser indicadores parciais do estado funcional do metabolismo. A inibição não letal da fosforilação oxidativa evidenciou a importância do metabolismo mitocondrial na capacidade proliferativa dos cardiomiócitos na vida pós-natal. Os dados sugerem que o primeiro dia após o nascimento abrange uma alta demanda energética tanto para a diferenciação terminal quanto para a última fase robusta de proliferação de cardiomiócitos na vida pós-natal, e assim evidenciam a importância do metabolismo mitocondrial no processo regenerativo.

Descritores: coração; regeneração cardíaca; análise de sequenciamento de RNA; cardiomiócitos; metabolismo energético; mitocôndrias; proliferação.