

433**ANÁLISE DA EXPRESSÃO GÊNICA DE MIOSTATINA E AUTOFAGIA NO DESENVOLVIMENTO DE HIPERTROFIA CARDÍACA FISIOLÓGICA EM CAMUNDONGOS**

Graziela Hunning Pinto, Michael Everton Andrades, Carolina Rodrigues Cohen, Nidiane Carla Martinelli, Santiago Alonso Tobar Leitão, Luis Eduardo Paim Rohde, Nadine Oliveiar Clausell, Andréia Biolo. Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

Introdução: Miostatina e autofagia estão envolvidas na regulação do crescimento muscular, poucos estudos avaliam sua sinalização na hipertrofia cardíaca em modelo fisiológico. Objetivo: Avaliar níveis de miostatina e autofagia na hipertrofia cardíaca induzida por natação em camundongos. Métodos: Camundongos balb/c (n=52) foram divididos em: sedentário 7 dias (n=12), treinado 7 dias (n=13), sedentário 28 dias (n=12), treinado 28 dias (n=15). A hipertrofia cardíaca foi analisada pela relação peso do ventrículo esquerdo/comprimento da tibia (VE/tibia, mg/mm) e diâmetro dos cardiomiócitos (μm). A expressão gênica de miostatina, genes autofágicos e mTOR foi avaliada por RT-qPCR. A expressão proteica autofágica e fosforilação de mTOR foi avaliada através de western blot. Os dados foram expressos em média \pm erro padrão (Teste T de Student). Resultados: Os grupos treinados apresentaram aumento na relação VE/tibia comparado com grupos sedentários, 9% em 7 dias ($6,0\pm 0,3$ vs $5,5\pm 0,2$; $p=0,31$) e 13% em 28 dias ($6,0\pm 0,1$ vs $5,3\pm 0,2$; $p=0,0001$). Da mesma forma, houve aumento dos cardiomiócitos nos grupos treinados comparados com os grupos sedentários, 20% em 7 dias ($11,7\pm 1,0$ vs $9,7\pm 0,4$; $p=0,04$) e 30% em 28 dias ($13,0\pm 0,5$ vs $10,0\pm 0,5$; $p=0,002$). Ocorreu redução da expressão gênica de miostatina no grupo treinado 7 dias com relação ao sedentário ($0,8\pm 0,1$ vs $1,2\pm 0,1$; $p=0,01$) e estes retornam a níveis semelhantes ao grupo sedentário após 28 dias de treinamento ($1,1\pm 0,1$ vs $1,1\pm 0,1$; $p=0,96$). Além disso, a expressão gênica de mTOR está reduzida apenas em 28 dias de natação comparado com o sedentário ($0,9\pm 0,1$ vs $1,0\pm 0,1$; $p=0,03$). Por outro lado, há aumento de 77% dos níveis proteicos de mTOR fosforilada (Ser 2448) em 28 dias de natação em relação ao sedentário (397 ± 95 vs 90 ± 23 $p=0,02$). A expressão gênica de autofagia (Lc3, Beclina1, P62) mostra-se reduzida nos grupos treinados em ambos os tempos ($p<0,001$), contudo não há mudança nos níveis proteicos. Conclusões: Este modelo efetivo de hipertrofia cardíaca fisiológica se caracteriza por redução de miostatina precocemente (7dias), e fosforilação aumentada de mTOR tardiamente. Ambos parecem participar em momentos distintos do processo de hipertrofia. A sinalização autofágica parece estar reduzida e adaptada ao estímulo fisiológico, porém sem alteração nas proteínas autofágicas basais. Projeto aprovado pelo CEUA/HCPA. Apoio: FIPE. Palavra-chave: hipertrofia cardíaca fisiológica; autofagia; miostatina. Projeto 120250