

Project : PTDC/DES/113580/2009

PI: António Ascensão

Title: Can physical exercise be advantageous for the prevention of liver injury-related diseases? Role for mitochondrial-mediated mechanisms.

Summary

Liver malfunction are one of the main problems associated with several pathological conditions including obesity. Additionally, many forms of liver toxicity are also associated with drugs used in the treatment of a wide range of chronic diseases. Unfortunately, the clinical the use of many pharmacological agents including some anti-inflammatory, anti-depressant, anti-retroviral, anti-cholesterolemic and anti-neoplastic is limited by a dose-related liver toxicity

It has been described that obesity and drug-induced liver disease that cause hepatocyte dysfunction are associated with increased levels of oxidative damage and apoptosis, involving mitochondria in the process. In fact, a considerable amount of work has established mitochondrial defects associated with these conditions at the level of the phosphorylative system and calcium accumulation. Many preventive and therapeutic strategies have been explored against that dysfunction, including antioxidants and exercise. It is expected that the benefits of exercise in these patients may include the protection of the liver tissue and mitochondria against the deleterious effects induced by these conditions(1-5). However, the mechanisms related to this protection targeting mitochondria remain elusive. It is known that pathological conditions leading to liver dysfunction compromise several components of the mitochondrial phosphorylating system(6, 7). In addition, one important physiological event in cell death is the mitochondrial permeability transition pore (mtPTP). The liver mtPTP is augmented in mitochondria from rats with some types of liver injury. The aim of this study is to analyze the effects of life-span voluntary physical activity against liver mitochondrial dysfunction characterizing pathological conditions leading to liver injury such as obesity and *in vivo* and *in vitro* treatments with some types of anti-cancer, anti-retroviral, anti-depressant and anti-inflammatory drugs affecting liver tissue and mitochondrial structure and function, thereby limiting their clinical use by a dose-related toxicity

Projecto : PTDC/DES/113580/2009

IP: António Ascensão

Título: Poderá o exercício ser vantajoso na prevenção da doença hepática? Papel dos mecanismos mediados pela mitocôndria.

Resumo: As disfunções hepáticas são um dos principais problemas associados a diversas condições patológicas como a obesidade. Adicionalmente, muitas outras formas de toxicidade hepática encontram-se associadas à ingestão de fármacos para o tratamento de doenças crónicas. Infelizmente, a utilidade clínica de muitos fármacos incluindo alguns anti-inflamatórios, anti-convulsivantes, anti-depressivos, anti-retrovirais, anti-cancerígenos e anti-colesterolémicos é limitada pela sua toxicidade hepática dose-dependente. A obesidade e a ingestão de fármacos estão associadas ao incremento do stress oxidativo e apoptose hepáticas com origem mitocondrial. De facto, um considerável número de trabalhos tem reportado defeitos mitocondriais ao nível do sistema fosforilativo e da acumulação de cálcio. Têm sido sugeridas várias estratégias terapêuticas e preventivas contra as referidas formas de toxicidade, incluindo antioxidantes e o exercício. É sugerido que os benefícios do exercício físico nestes pacientes poderão incluir a protecção tecidual e mitocondrial contra essas condições deletérias(1-5). Contudo, os mecanismos responsáveis permanecem ainda por esclarecer. É sabido as referidas condições patológicas que induzem disfunção hepática comprometem componentes do sistema fosforilativo. Adicionalmente, um evento fisiológico que nos últimos anos tem assumido relevância no condicionamento morte celular, é o poro de permeabilidade transitória mitocondrial (mtPTP), o qual se encontra aumentado em mitocôndrias de animais portadores de alguns tipos de disfunção hepática. O objectivo deste estudo é o de analisar os efeitos do exercício voluntário ao longo da vida contra a disfunção hepática e mitocondrial que caracteriza condições patológicas como a obesidade, tratamentos *in vivo* e *in vitro* com alguns fármacos anti-cancerígenos, anti-retrovirais, anti-depressivos e anti-inflamatórios, cuja utilização clínica é limitada pela toxicidade hepática dependente da dose.