



SERVIÇO DE
GENÉTICA
MÉDICA

Adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X: dano oxidativo a proteínas em plasma de pacientes com adrenomieloneuropatia e mulheres portadoras



Izabela Netto Pereira¹, Daiane Rodrigues¹, Francieli Juliana Rockenbach^{2,3}, Marion Deon^{2,3},
Laura Jardim², Carmen Regla Vargas^{2,3,4}.

¹Faculdade de Farmácia, UFRGS; ²Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS; ³Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica, UFRGS; ⁴Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFRGS

Introdução

A Adrenoleucodistrofia ligada ao X (X-ALD) é um erro inato do metabolismo de herança recessiva ligada ao sexo, envolvendo defeito na β -oxidação de ácidos graxos de cadeia muito longa, causando desordens peroxissomais. Esta doença pode comprometer a substância branca e axônios, o córtex adrenal e testículos levando o paciente a diferentes quadros clínicos.

Dentre os fenótipos clínicos para doença existe a adrenomieloneuropatia (AMN) que se manifesta no sexo masculino, onde há insuficiência adrenal, envolvimento inflamatório cerebral e progressão lenta. As mulheres portadoras também possuem diversos fenótipos, podendo também ser assintomáticas.

O envolvimento do estresse oxidativo já foi descrito em pacientes com X-ALD, porém o parâmetro dano a proteínas é verificado de forma pioneira nos pacientes AMN.

Objetivo

Considerando que o estresse oxidativo está presente em várias desordens neurodegenerativas e tem sido demonstrado em pacientes portadores de forma infantil da X-ALD, o objetivo deste estudo foi verificar a existência de danos a proteínas em plasma de pacientes com adrenomieloneuropatia (AMN) e heterozigotas (HTZ).

Materiais e Métodos

Foi coletado sangue heparinizado de 14 pacientes no momento do diagnóstico [4 AMN (de 21 a 38 anos) e 10 HTZ (de 33 a 44 anos)] e de 17 controles [6 homens (de 21 a 49 anos) e 11 mulheres (21 a 34 anos)].

O conteúdo de carbonilas foi determinado com precipitação de proteínas com TCA, seguido de lavagens e ressuspensão em guanidina. A leitura foi realizada a 370nm (Levine *et al*, 1990). O conteúdo de sulfidrilas foi determinado com redução com DTNB, produzindo composto corado, lido espectrofotometricamente a 412nm (Aksenov e Markesbery, 2001). O conteúdo total de proteínas foi dosado pelos métodos de Biureto e Lowry.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA.

Resultados

Os pacientes do grupo diagnóstico apresentaram uma redução significativa no conteúdo de sulfidrilas (AMN 33,28% e HTZ 50,46%) quando comparados com os controles (Figura 1). Não foi encontrada nenhuma diferença significativa entre os grupos AMN e HTZ, apesar de o grupo AMN ter menor conteúdo que o HTZ (diferença de 9,41 %).

Na avaliação de formação de grupamentos carbonilas, não houve diferença significativa entre os grupos no momento do diagnóstico e grupo controle (Figura 2).

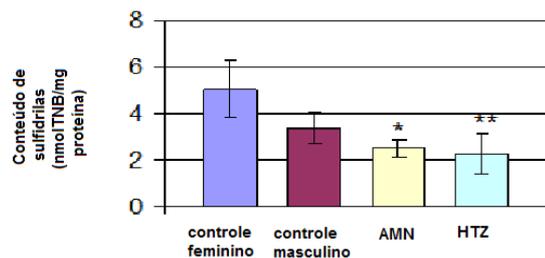


Figura 1. Determinação do conteúdo de sulfidrilas no plasma de pacientes com X-ALD (4 AMN e 10 HTZ) e controles (6 masculinos e 11 femininos). Os dados representam média \pm desvio padrão. * $p < 0.01$, em relação a controles femininos; ** $p < 0.01$, em relação aos controles masculinos (ANOVA de uma via seguido de Duncan).

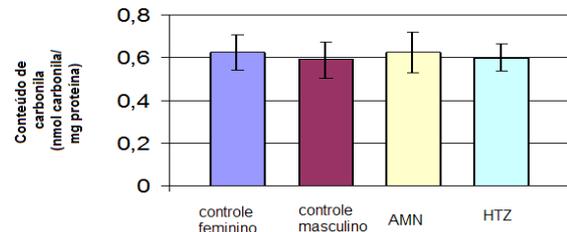


Figura 2. Determinação do conteúdo de carbonilas no plasma de pacientes com X-ALD (4 AMN e 10 HTZ) e controles (4 masculinos e 11 femininos). Dados representados por média \pm desvio padrão. Não foi encontrada diferença significativa entre as médias (ANOVA de uma via seguido de Duncan).

Discussão e Conclusões

Os grupamentos carbonilas e sulfidrilas refletem o dano oxidativo a proteínas. A redução no conteúdo de sulfidrilas indica que há dano oxidativo nesses pacientes, pois a maioria destes grupamentos celulares estão ligados às proteínas e a sua oxidação, especialmente os resíduos de cisteína, alteram potencialmente as atividades das mesmas.

As alterações nas estruturas de proteínas afetam funções de receptores, resultando em parcial ou total perda de função.

Os resultados mostram que ocorre dano oxidativo a proteínas em pacientes portadores de AMN e em mulheres heterozigotas para X-ALD.



Centro Colaborador
da Organização Mundial da Saúde
para o Desenvolvimento de
Serviços de Genética Médica
na América Latina

Apoio: CNPq, FAPERGS, FIPE/HCPA, CAPES

