

AVALIAÇÃO DO DANO OXIDATIVO EM CÉREBRO DE RATOS SUBMETIDOS AO MODELO DE FENILCETONÚRIA: PROTEÇÃO POR ANTIOXIDANTE.

Melaine Terra, Laila Souza, Caroline Mescka, Marcelo Cortes, Tarsila Moraes e Carlos S. Dutra-Filho
Departamento de Bioquímica, ICBS, UFRGS.

Introdução

A fenilcetonúria (PKU) é uma doença genética de caráter autossômico recessivo causada pela deficiência severa da enzima fenilalanina hidroxilase, responsável pela conversão da L-fenilalanina em L-tirosina, resultando, assim, no acúmulo de fenilalanina e de seus metabólitos no plasma e nos tecidos. Os sintomas apresentados pelos pacientes afetados, como disfunção neurológica severa, estão associados ao acúmulo destas substâncias no organismo. Estudos recentes *in vitro* e *in vivo* em animais e pacientes sugerem que o estresse oxidativo está envolvido na neurofisiopatologia da PKU pelo aumento na produção de espécies reativas e redução das defesas antioxidantes. O ácido lipoico (AL) é um antioxidante que pode ser adquirido na própria dieta e passa facilmente a barreira hematoencefálica; este composto vem sendo estudado no tratamento e prevenção de estresse oxidativo em diversas doenças neurodegenerativas.

Objetivo

Este trabalho pretende verificar o efeito protetor do AL sobre parâmetros de estresse oxidativo em cérebro de ratos submetidos ao modelo de PKU.

Materiais e Métodos

Produziu-se um modelo crônico de PKU em ratos Wistar baseado na administração de fenilalanina e de alfa-metilfenilalanina (inibidor da fenilalanina hidroxilase). Foram utilizados animais de 7 dias de vida divididos em 4 grupos.

	Dia 1		Dia 2 até o dia 8	
	Tarde	Manhã	Manhã	Tarde
Controle	Salina	Salina	Salina	Salina
AL	AL	Salina	AL	AL
Phe	Salina	α -MePhe + Phe	Phe	Phe
Phe + AL	AL	α -MePhe + Phe	Phe + AL	Phe + AL

Os ratos foram mortos por decapitação, e os cérebros foram removidos e homogeneizados em tampão de homogeneização. Em seguida, o homogeneizado foi centrifugado. O sobrenadante foi utilizado para a realização das seguintes técnicas:

- determinação das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-RS)
 - Medida do conteúdo de grupos carbonila
 - Medida de grupos sulfidril
- O pellet obtido pela centrifugação foi utilizado para:
- Medida de Dano de DNA (DNA-PC)

Resultados

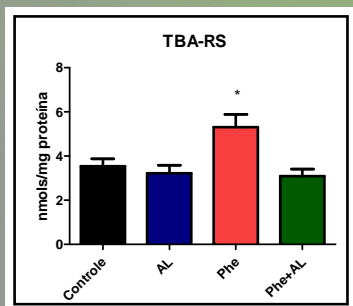


Figura 1. Efeito do ácido lipoico sobre a medida de TBARS em cérebro de ratos jovens submetidos ao modelo de PKU. Os resultados são apresentados em média±desvio padrão (n=10-12). *p<0,05 diferente do controle (teste de Tukey).

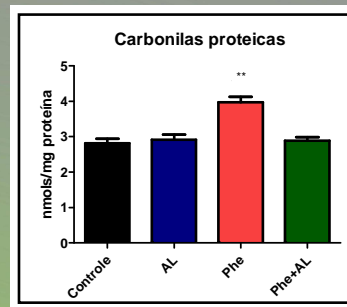


Figura 2. Efeito do ácido lipoico sobre a medida de Carbonilas em cérebro de ratos jovens induzidos ao modelo de PKU. Os resultados são apresentados em média±desvio padrão (n= 15-17). ** p<0,01 diferente do controle (teste de Tukey).

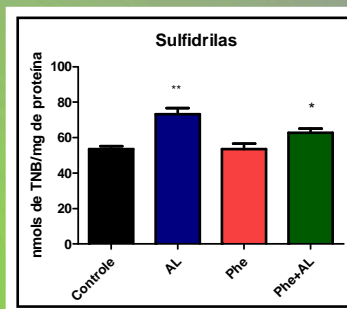


Figura 3. Efeito do ácido lipoico sobre a medida de Sulfidrilas em cérebro de ratos jovens induzidos ao modelo de PKU. Os resultados são apresentados em média±desvio padrão (n=14-16). * p<0,05 e ** p<0,01 diferente do controle (teste de Tukey).

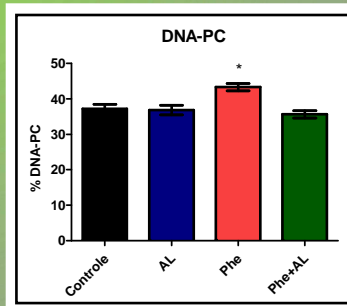


Figura 4. Efeito do ácido lipoico sobre a reação cruzada DNA/proteína em cérebro de ratos jovens induzidos ao modelo de fenilcetonúria. Os resultados são apresentados em média±desvio padrão (n= 6-7). *p<0,05 diferente do controle (teste de Tukey).

Conclusões

Os resultados mostraram que o estresse oxidativo no modelo de PKU pode ser diminuído com o tratamento com AL, havendo redução do dano lipídico, proteico e ao DNA. Assim, sugere-se que um aumento no aporte antioxidante pode reduzir o dano ocasionado pelas espécies reativas na PKU. Estudos mais aprofundados devem ser realizados para permitir uma compreensão mais ampla dos efeitos do tratamento com AL.

Referências

1. Scriver CR and Kaufman S. *The Metabolic & Molecular Inherited Disease*. 8ª ed. Volume II. Cap. 77, 1667-1724, 2001.
2. Hagen, MEK, et al. *Biochim Biophys Acta* 1586:344-352, 2002.
3. Sirtori LR, et al. *Biochim Biophys Acta* 1740:68-73, 2005.
4. Scott BC, et al. *Free Radic Res* 20:119-33, 1994.
5. Ohikawa H, et al. *Anal Biochem* 95: 351-358, 1979.
6. Reznick AZ, et al. *Methods enzymol*, 233, 357-363, 1994.
7. Axonov MY, et al. *Neurosci Lett*. 302, 141-145, 2001.
8. Zhitkovich A, et al. *Carcinogenesis* 13, 1485-1489, 1992.

Agradecimentos: CNPq, Propesq/UFRGS, FAPERGS, Pronex e IBNnet.