

HIPERLEUCINEMIA MATERNA ALTERA PARÂMETROS DE DESENVOLVIMENTO NEUROMOTOR NA PROLE



Elissa Fernandes, Clovis Milton Duval Wannmacher



INTRODUÇÃO

A Doença da Urina do Xarope do Bordo (DXB; OMIM # 248600) é um Erro Inato do Metabolismo (EIM) caracterizada bioquimicamente pela deficiência na atividade do complexo desidrogenase de α -cetoácidos de cadeia ramificada. Como resultado deste bloqueio, ocorre um acúmulo de leucina, isoleucina, valina e de seus α -cetoácidos correspondentes em sangue e tecidos dos pacientes ^{1,3}. A frequência global desta doença é de um caso para cada 100.000 nascidos vivos ⁴. Existem várias formas clínicas da doença, mas em todas elas a leucina parece ser a principal substância neurotóxica ¹. O tratamento é, principalmente, dietético ⁴ e de difícil adesão especialmente por mulheres e adolescentes ⁶. Em trabalhos anteriores, no nosso laboratório, foi demonstrado que a leucina altera parâmetros do metabolismo energético e estresse oxidativo no cérebro de ratos jovens e que a administração de leucina durante a gravidez e lactação também altera os mesmos parâmetros na prole ⁷.

OBJETIVO

Considerando que a gravidez é uma fase em que há um estresse fisiológico natural, que mulheres grávidas com EIM podem apresentar descompensação metabólica mais frequentemente ⁸ e que não há publicações sobre crianças nascidas de mães com DXB, o presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos induzidos pela administração de leucina em ratas durante a gestação e lactação sobre alguns parâmetros de desenvolvimento neuromotor na prole.

METODOLOGIA

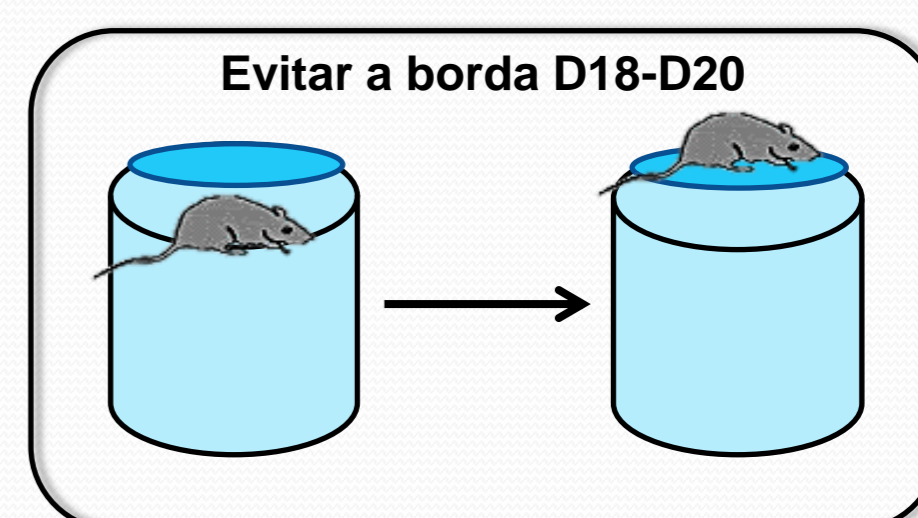
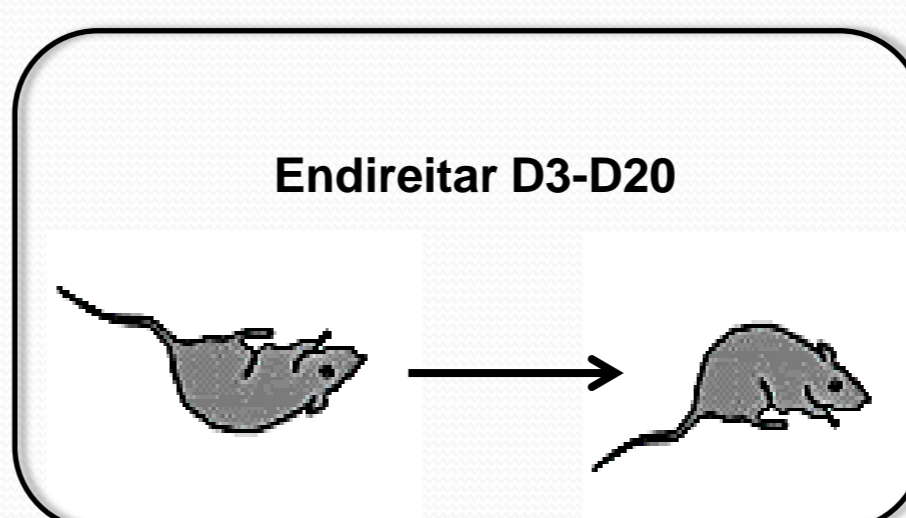
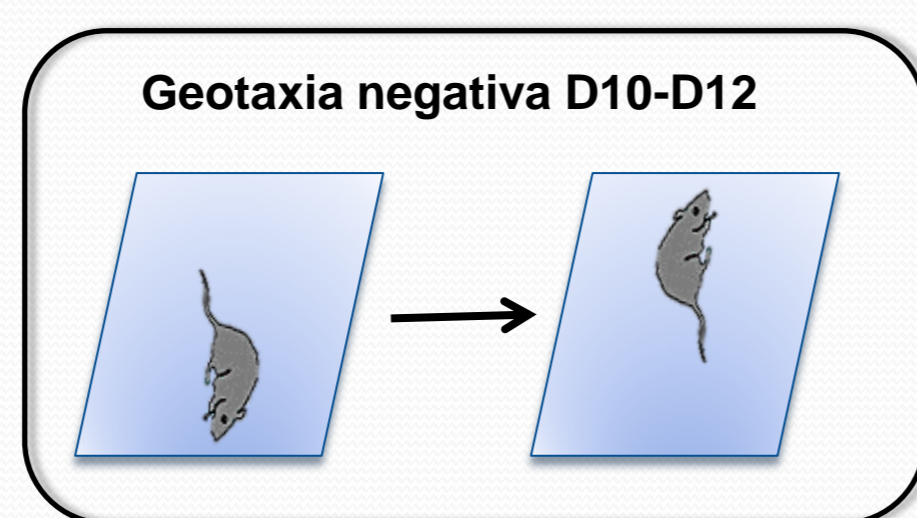
MODELO MATERNO...



ratos Wistar 60 dias
28 fêmeas (n=14)
14 machos

2 grupos:

Salina $\xrightarrow{\text{S.C.}}$ Soro fisiológico 0,9%
Leucina $\xrightarrow{\text{S.C.}}$ 4,8 $\mu\text{mol/g}$ peso corporal Pilla et al., 2003



RESULTADOS

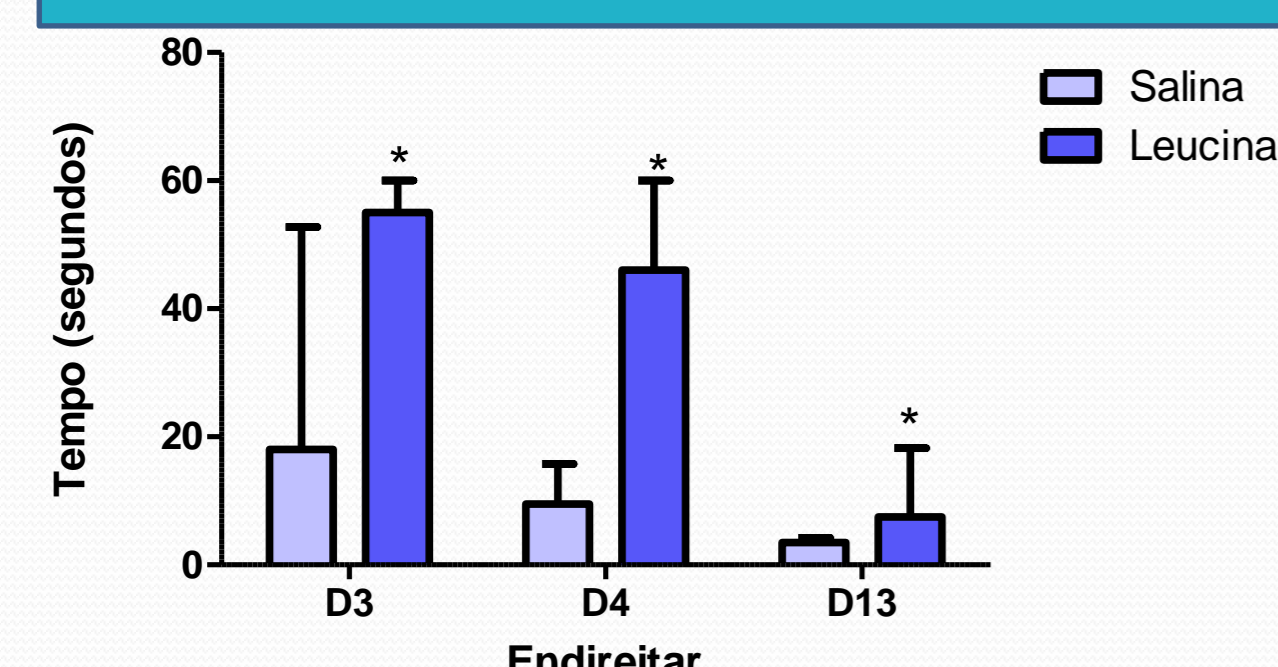


Fig. 1 - Efeitos da administração de leucina a ratas Wistar durante a gravidez e a lactação sobre o desenvolvimento neuromotor da prole, teste de Endireitar. Dados estão expressos como mediana \pm percentil 75 (n=14) *P<0.05; comparado com o grupo Salina (Teste não paramétrico de Mann-Whitney).

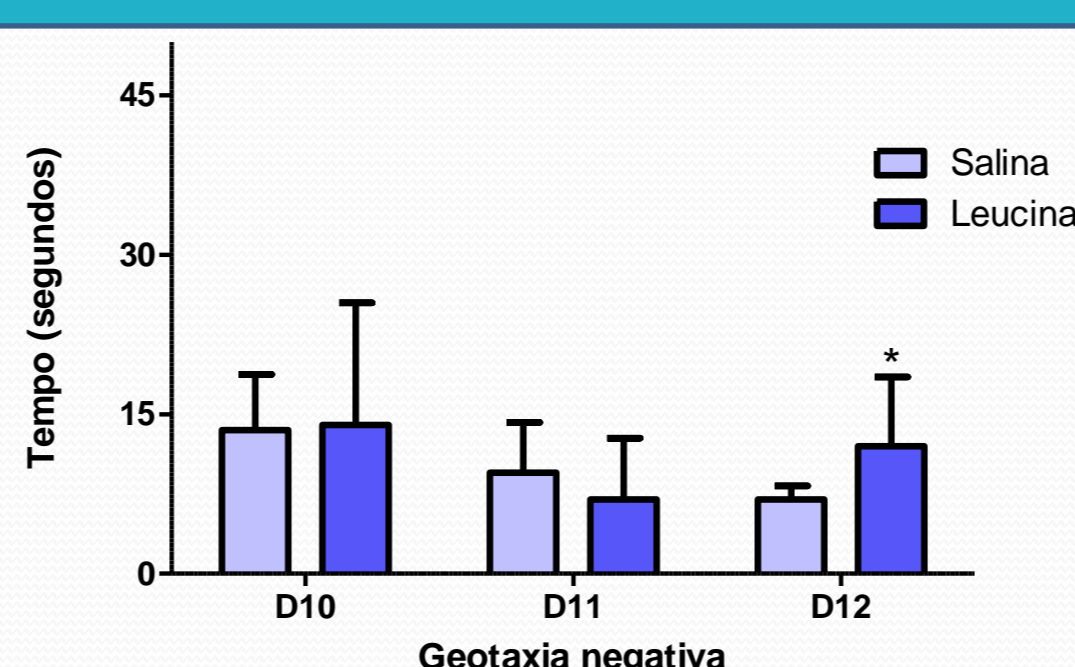


Fig. 2 - Efeitos da administração de leucina a ratas Wistar durante a gravidez e a lactação sobre o desenvolvimento neuromotor da prole, teste de Geotaxia negativa. Dados estão expressos como mediana + percentil 75 (n=14) *P<0.05; comparado com o grupo Salina (Teste não paramétrico de Mann-Whitney).

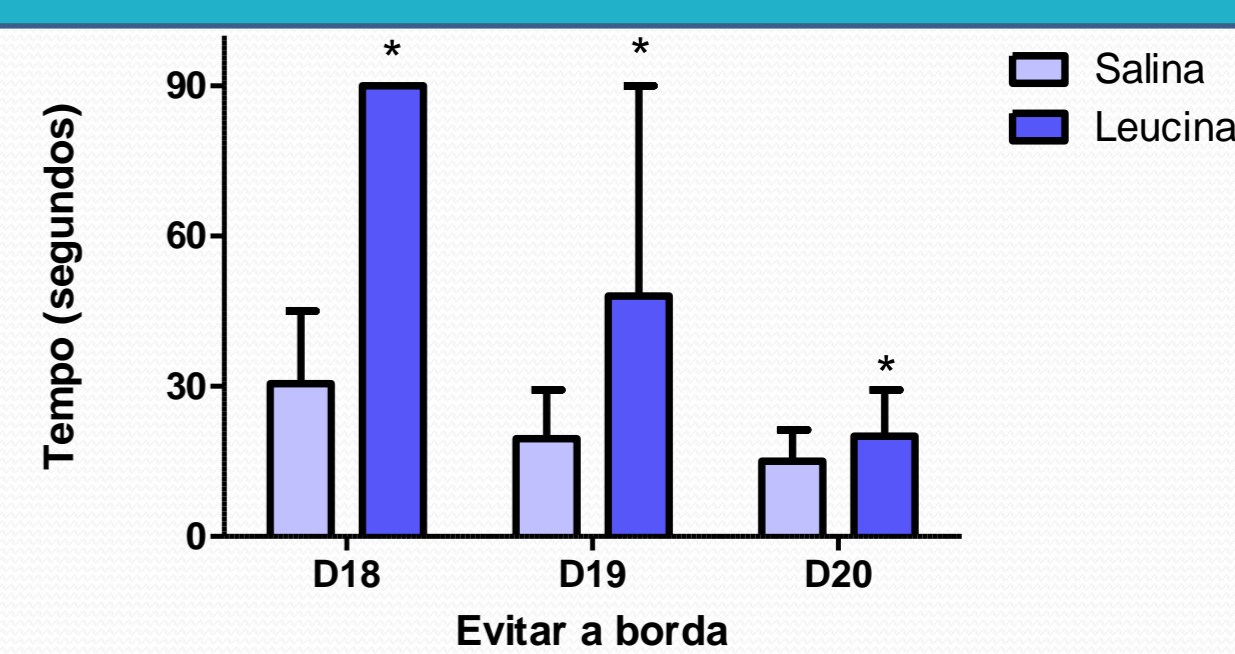


Fig. 3 - Efeitos da administração de leucina a ratas Wistar durante a gravidez e a lactação sobre o desenvolvimento neuromotor da prole, teste de Evitar a borda. Dados estão expressos como mediana + percentil 75 (n=14) *P<0.05; comparado com o grupo Salina (Teste não paramétrico de Mann-Whitney).

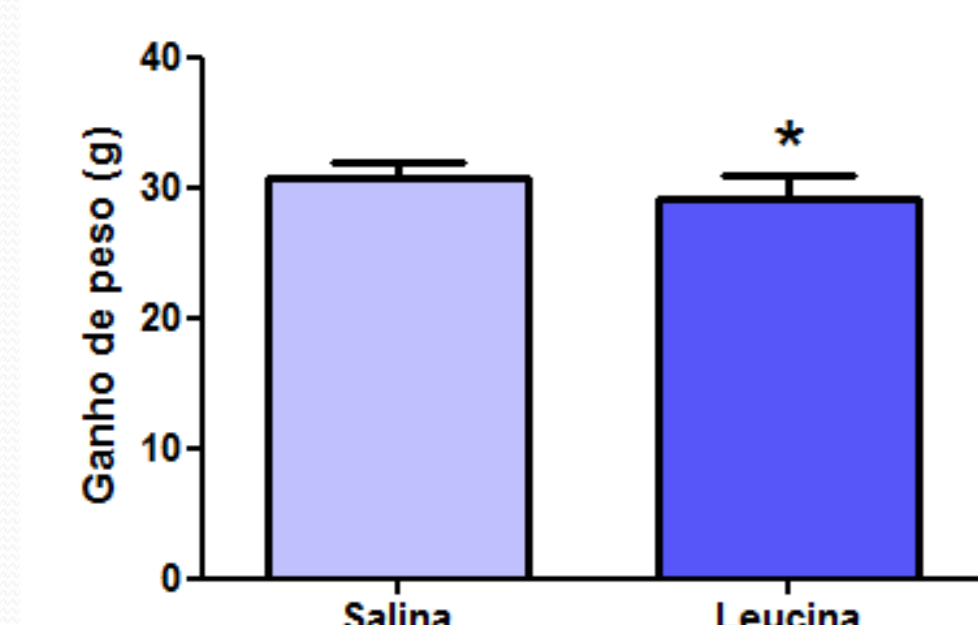


Fig. 4 - Efeitos da administração de leucina a ratas Wistar durante a gravidez e a lactação sobre o ganho de peso (peso 21º dia - peso 1º dia de vida) da prole. Dados estão expressos como média + DP (n=14) *P<0.05; comparado com o grupo Salina (Teste de t-Student para amostras independentes).

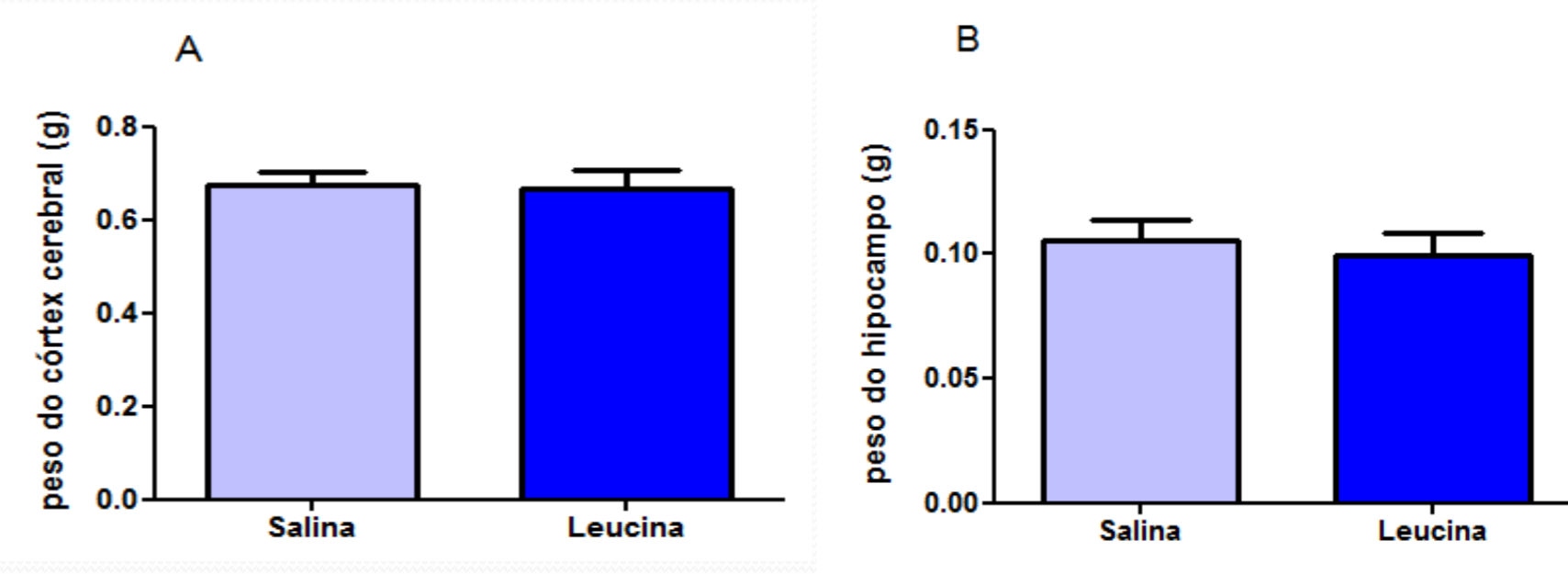


Fig. 5 - Efeitos da administração de leucina a ratas Wistar durante a gravidez e a lactação sobre o peso das estruturas cerebrais córtex cerebral (A) e hipocampo (B). Dados estão expressos como média + DP (n=14) Teste de t-Student para amostras independentes.

CONCLUSÃO

- Houve um atraso no desenvolvimento neuromotor da prole de ratos que receberam administração de leucina durante a gravidez e lactação, se comparado ao grupo controle.
- Isto pode ser reflexo das alterações de parâmetros bioquímicos observados na prole ⁷
- Se isso acontecer em crianças nascidas de uma mãe com DXB, eles podem ter um atraso no desenvolvimento neuromotor.
- Mais estudos são necessários para avaliar outros parâmetros de desenvolvimento e possíveis tratamentos para prevenir estas alterações causadas pelo excesso de leucina.

REFERÊNCIAS

- Chuang DT, Shih VE. (2001). Maple syrup urine disease (branched-chain ketoaciduria). In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. (eds): The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Diseases, 8th ed., McGraw-Hill, New York, Pg 1667-1724
- Couce Pico ML, Castiñeiras Ramos DE, Bóveda Fontán MD, Iglesias Rodríguez AJ, Cocho de Juan JA, Fraga Bermúdez JM. (2007) Advances in the diagnosis and treatment of maple syrup urine disease: experience in Galicia (Spain). An Pediatr (Barc). 67(4):337-343.
- Peinemann F, Danner, DJ. (1994) Maple syrup urine disease 1954-1993. J Inherit Metab Dis 17:3-15.
- Sanderson S, Green A, Preece MA, Burton H. (2006) The incidence of inherited metabolic disorders in the West Midlands, UK. Arch Dis Child. 91(11):896-899.
- Strauss KA, Wardley B, Robinson D, Hendrickson C, Rider NL, Puffenberger EG, Shelmer D, Moser AB, Morton DH. (2010). Classical maple syrup urine disease and brain development: principles of management and formula design. Mol Genet Metab. 99:333-45.
- Kemper AR, Brewer CA, Singh RH. (2010). Perspectives on dietary adherence among women with inborn errors of metabolism. J Am Diet Assoc. 110:247-52.
- de Franceschi ID, Rieger E, Vargas AP, Rojas DB, Campos AG, Rech VC, Feksa LR, Wannmacher CM. (2013) Effect of leucine administration to female rats during pregnancy and lactation on oxidative stress and enzymes activities of phosphoryltransfer network in cerebral cortex and hippocampus of the offspring. Neurochem Res. 38(3):632-43
- Walter JH. (2000) Inborn errors of metabolism and pregnancy. J. Inherit. Metab. Dis. 23 (3):229-236.
- Smart J.L., Dobbing J. (1971) Vulnerability of developing brain. VI. Relative effect of foetal and early postnatal undernutrition on reflex ontogeny and development of behavior in the rat. Brain Res. 28:85-9.
- Quental S, Vilarinho L, Martins E, Teles EL, Rodrigues E, Diogo L, Garcia P, Eusébio F, Gaspar A, Sequeira S, Amorim A, Prata MJ. (2010) Incidence of maple syrup urine disease in Portugal. Mol Genet Metab. 100(4):385-387
- Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (2001) The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Diseases, 8th ed., McGraw-Hill, New York.
- Vinay, L., Ben-Mabrouk F, Brocard, F, Clarac F, Xavier CJ, Pearlstein E, Pflieger JF. (2005) Perinatal Development of the Motor Systems Involved in Postural Control. Neural Plast. 12(2-3): 131-139.