

L-carnitina previne o estresse oxidativo em córtex cerebral de ratos sujeitos a um modelo crônico quimicamente induzido da Doença da Urina do Xarope do Bordo



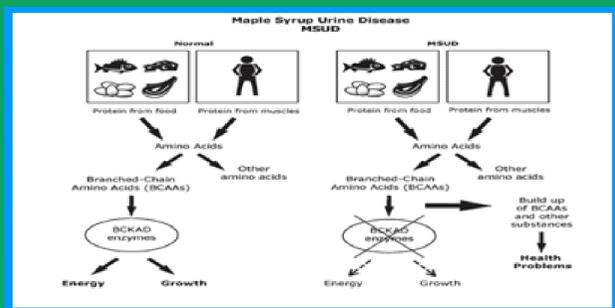
Thales Hein da Rosa, Carlos Severo Dutra-Filho

Departamento de Bioquímica, ICBS, UFRGS, Porto Alegre, Brasil



Introdução

A Doença da Urina do Xarope do Bordo (MSUD no inglês) é um erro inato do metabolismo causado pela deficiência da atividade do complexo enzimático da desidrogenase dos α -cetoácidos de cadeia ramificada. Esse defeito metabólico leva a um acúmulo dos aminoácidos de cadeia ramificada (AACR) leucina, isoleucina e valina e, também, de seus correspondentes α -cetoácidos. Evidências indicam que o estresse oxidativo está envolvido na neurofisiopatologia da MSUD, embora os mecanismos de dano cerebral ainda não estejam bem estabelecidos. A L-carnitina (L-car) é considerada um eficiente antioxidante e pode ser capaz de atuar na redução do dano oxidativo observado em erros inatos do metabolismo. Nesse estudo investigamos o efeito crônico dos AACR sobre alguns parâmetros de estresse oxidativo e avaliamos a eficácia da L-car contra esses efeitos pró-oxidantes em córtex cerebral de ratos em um modelo crônico de indução de MSUD.



Materiais e métodos

Para induzir o modelo crônico da doença, ratos Wistar jovens receberam 3 injeções subcutâneas/dia de um pool de AACR (15,8 μ L/g de peso corporal contendo 190 mmol/L de leucina, 59 mmol/L de isoleucina e 69 mmol/L de valina) por um período de quinze dias. A L-car foi administrada intraperitonealmente (100 mg/kg/peso corporal) junto com cada injeção de BCAA. Animais foram divididos em quatro grupos: um grupo controle (solução salina); grupo MSUD (pool AACR); grupo L-carnitina (L-car) e grupo MSUD+L-car (L-car e pool de AACR).

Grupos	Tratamento (15 d)	
	S.C.	I.P.
Controle	Salina	Salina
Pool aa MSUD	Pool	Salina
L- car	Salina	L-car
MSUD+ L-car	Pool	L-car

Foram analisados os seguintes parâmetros de estresse oxidativo:

- Glutationa Reduzida (GSH): Browne and Armstrong, 1998
- Catalase (CAT) : Aebi, 1984.
- Superóxido Dismutase (SOD): Marklund, 1985.
- Glutationa Peroxidase (GPx): Wendel, 1981.
- Glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD): Tian, 1998.
- Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-RS): Ohkawa, 1979.
- Conteúdo de carbonilas: Reznick e Packer 1994.
- Oxidação de 2'7' diclorofluoresceína (DCFH): Lebel, 1992).

Os dados foram analisados por ANOVA de uma via seguido pelo pós-teste de Tukey

Resultados

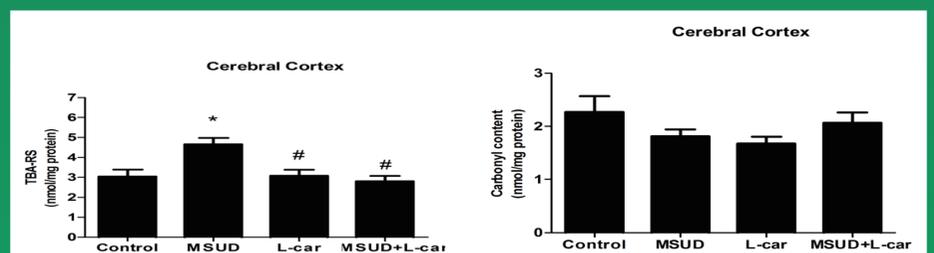


Figura 1. Efeito da administração crônica de pool AACR (MSUD), com ou sem tratamento com L-Carnitina (L-car) sobre espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-RS) e conteúdo de carbonilas. Resultados expressos em média \pm desvio padrão (n=7-12). * P<0,05 comparado ao grupo controle; # comparado ao grupo MSUD.

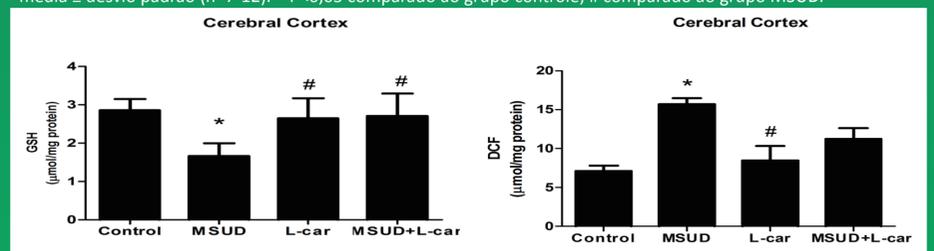


Figura 2. Efeito da administração crônica de pool AACR (MSUD) com ou sem tratamento com L-Carnitina (L-car) sobre os parâmetros de glutatona reduzida (GSH) e oxidação DCF. Resultados expressos em média \pm desvio padrão (n=7-12). * P<0,05 comparado ao grupo controle; # comparado ao grupo MSUD.

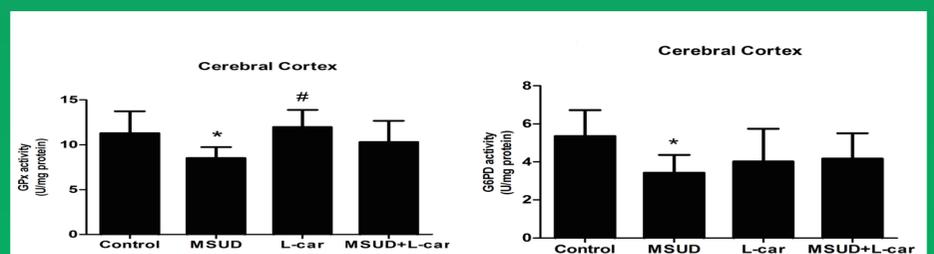


Figura 3. Efeito da administração crônica de pool AACR (MSUD) com ou sem tratamento com L-Carnitina (L-car) sobre a atividade das enzimas glutatona peroxidase (GPx) e glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). Resultados expressos em média \pm desvio padrão (n=7-12). * P<0,05 comparado ao grupo controle; # comparado ao grupo MSUD.

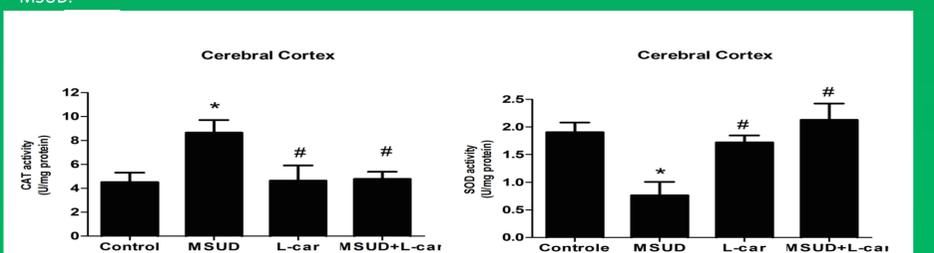


Figura 4. Efeito da administração crônica de pool AACR (MSUD) com ou sem tratamento com L-Carnitina (L-car) sobre a atividade das enzimas catalase (CAT) e superóxido desmutase (SOD). Resultados expressos em média \pm desvio padrão (n=7-12). * P<0,05 comparado ao grupo controle; # comparado ao grupo MSUD.

Discussão e Conclusão

A L-car foi capaz de prevenir a inibição da atividade das enzimas SOD, GPx e G6PD e um aumento na atividade da enzima CAT em córtex cerebral de ratos submetidos ao modelo crônico de MSUD. Também foi capaz de prevenir a diminuição de GSH, e o aumento da produção de espécies reativas, medido pela oxidação do DCF e de TBA-RS, marcador de lipoperoxidação. No conjunto, o presente estudo indica que administração crônica de AACR aumenta significativamente dano oxidativo em córtex cerebral de ratos submetidos ao modelo de MSUD, e que a L-carnitina pode ser um eficiente antioxidante nesta doença.

Referências

- Barschak, A.G.; Sitta, A.; Deon, M.; Oliveira, M.H.; Haeser, A.; Dutra-Filho, C.S.; Wajner, M.; Vargas, C.R. Evidence that oxidative stress is increased in plasma from patients with Maple Syrup Urine Disease. *Metabolic Brain Disease*. v.21, p.279-286, 2006.
- Barschak, A.G.; Sitta, A.; Deon, M.; Barden, A.T.; Schmitt, G.O.; Dutra-Filho, C.S.; Wajner, M.; Vargas, C.R. Erythrocyte glutathione peroxidase activity and plasma selenium concentration are reduced in maple syrup urine disease patients during treatment. *Internacional Journal of Developmental Neuroscience*. v.25, p.335-338, 2007.
- Barschak, A.G.; Sitta, A.; Deon, M.; Barden, A.T.; Dutra-Filho, C.S.; Wajner, M.; Vargas, C.R. Oxidative stress in plasma from maple syrup urine disease patients during treatment. *Metabolic Brain Disease*. v.23, p.71-80, 2008.
- Bridi, R.; Araldi, J.; Sgarbi, M.B.; M.B.; Testa, C.G.; Durigon, K.; Wajner, M.; Dutra-Filho, C.S. Induction of oxidative stress in rat brain by the metabolites accumulating in maple syrup urine disease. *Internacional Journal of Developmental Neuroscience*. V.21, p.327-332, 2003.
- Gulcin, I. Antioxidant and antiradical activities of L-carnitine. *Life Sciences*. v. 78, p.803-811, 2006.
- Halliwel, B., Gutteridge, M.C. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 4ªed. New York: Oxford University Press Inc, 2007.