

INDUÇÃO DE DANO OXIDATIVO EM CÓRTEX CEREBRAL DE RATOS JOVENS POR ACILCARNITINAS ACUMULADAS NA DEFICIÊNCIA DA DESIDROGENASE DE ACILAS DE CADEIA MÉDIA

Mateus Struecker da Rosa¹, Anelise Miotti Tonin¹, Mateus Grings¹, Lisiane Araújo Knebel¹, Ângela Zanatta¹, Vanessa Araujo¹, Guilhian Leipnitz¹, Moacir Wajner^{1,2}

¹Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde – UFRGS - Porto Alegre – RS

²Serviço de Genética Médica – HCPA – Porto Alegre - RS

INTRODUÇÃO

A deficiência da desidrogenase de acilas de cadeia média (MCADD) é um erro inato do metabolismo da oxidação de ácidos graxos bioquimicamente caracterizado pelo acúmulo de ácidos graxos de cadeia média e seus derivados de carnitina em tecidos e líquidos biológicos. Os pacientes apresentam sintomas neurológicos, tais como convulsões e letargia (Roe and Ding, In: Scriver, 1909–1963, 2001).

OBJETIVOS

Considerando que os mecanismos fisiopatológicos do dano cerebral encontrado nessa doença ainda são pouco conhecidos, o presente trabalho se propôs a investigar os efeitos *in vitro* da hexanoilcarnitina, octanoilcarnitina e decanoilcarnitina (0,01 mM – 1 mM) sobre parâmetros de estresse oxidativo em cérebro de ratos jovens.

MATERIAL E MÉTODOS

Ratos de 30 dias de vida foram sacrificados por decapitação, o córtex cerebral dissecado, homogeneizado e centrifugado. O sobrenadante foi utilizado para a medida dos seguintes parâmetros bioquímicos:

- Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-RS) (Esterbauer, H., Cheeseman, K.H., 1990; *Methods Enzymol*; 233: 407-421);
- Concentração de glutatona reduzida (GSH) (Browne e Armstrong, 1998; *Methods Mol. Biol.* 108: 347-352);
- Conteúdo de sulfidrilas (Arksenov, M. Y., Markesbery, W.R., 2001; *Neurosci. Lett.* 302: 141-145).
- Formação de carbonilas (Reznick, A. Z., Packer, L., 1994; *Methods Enzymol*; 233: 357-363).

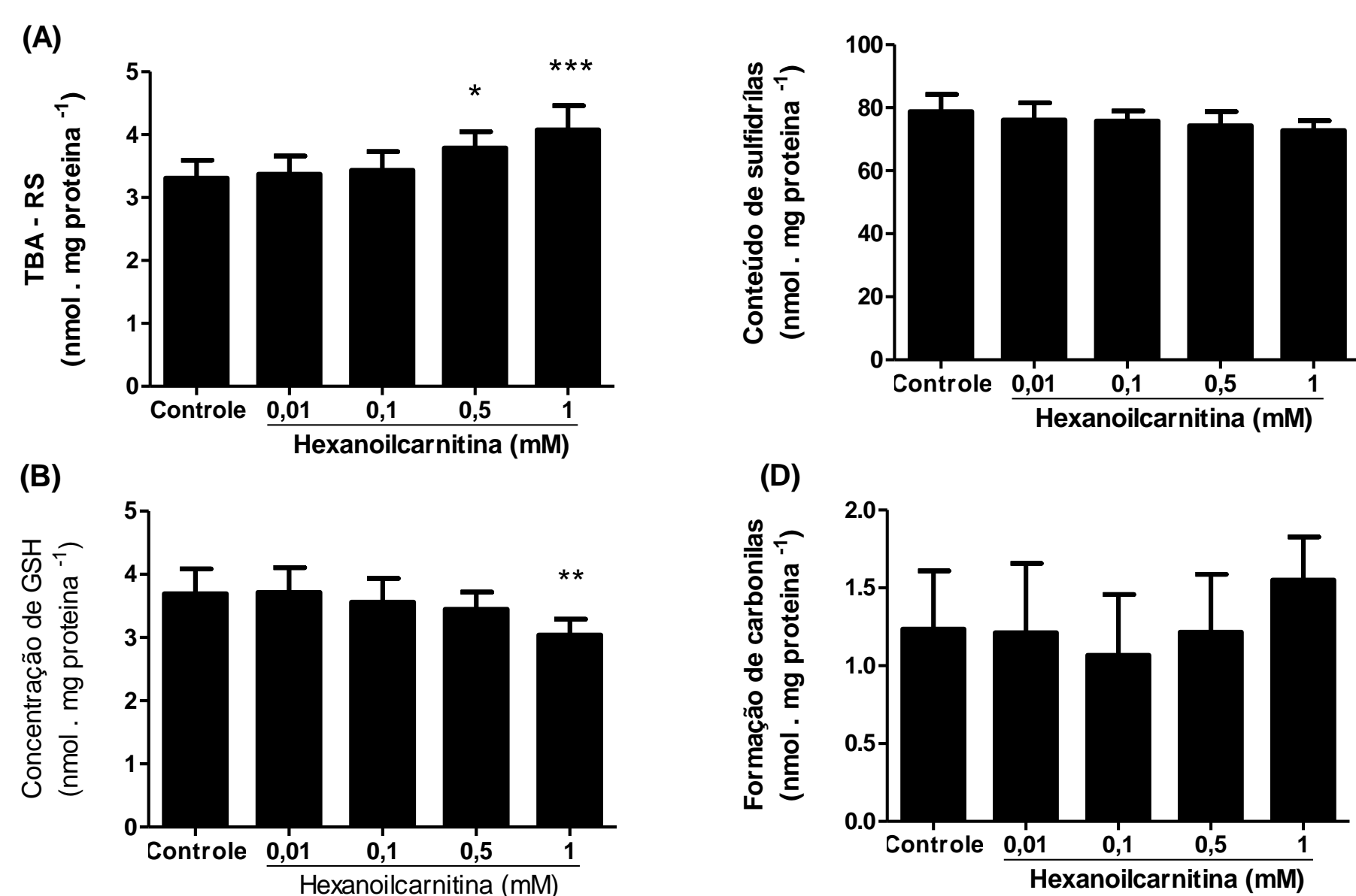


Figura 1. Efeitos *in vitro* da hexanoilcarnitina sobre as espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-RS) (A); concentrações de glutatona reduzida (GSH) (B); conteúdo de sulfidrilas (C) e formação de carbonilas (D) em sobrenadante de córtex cerebral de ratos de 30 dias de vida. Valores representam média \pm desvio padrão para 5 experimentos independentes (animais) feitos em triplicata e estão expressos em nmol/mg proteína. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ em relação aos controles (ANOVA de uma via seguida de teste de Duncan).

RESULTADOS

Observamos que a hexanoilcarnitina e a decanoilcarnitina aumentaram os níveis de TBA-RS (Figuras 1[A] e 3[A], respectivamente) e diminuíram as concentrações de GSH em córtex cerebral de ratos (Figuras 1[B] e 3[B]), indicando que esses compostos induzem lipoperoxidação e diminuem as defesas antioxidantes não-enzimáticas no cérebro. A decanoilcarnitina também induziu dano oxidativo proteico, determinado pelo aumento na formação de carbonilas (Figura 3[D]) e diminuição dos grupamentos sulfidrilas (Figura 3[C]). Por outro lado, a octanoilcarnitina não alterou nenhum dos parâmetros testados (Figura 2).

CONCLUSÃO

Nossos resultados mostram que as acilcarnitinas induzem dano oxidativo no cérebro. Nossos resultados sugerem, portanto, que o estresse oxidativo pode estar envolvido na fisiopatologia do dano cerebral apresentado pelos pacientes afetados pela MCADD.

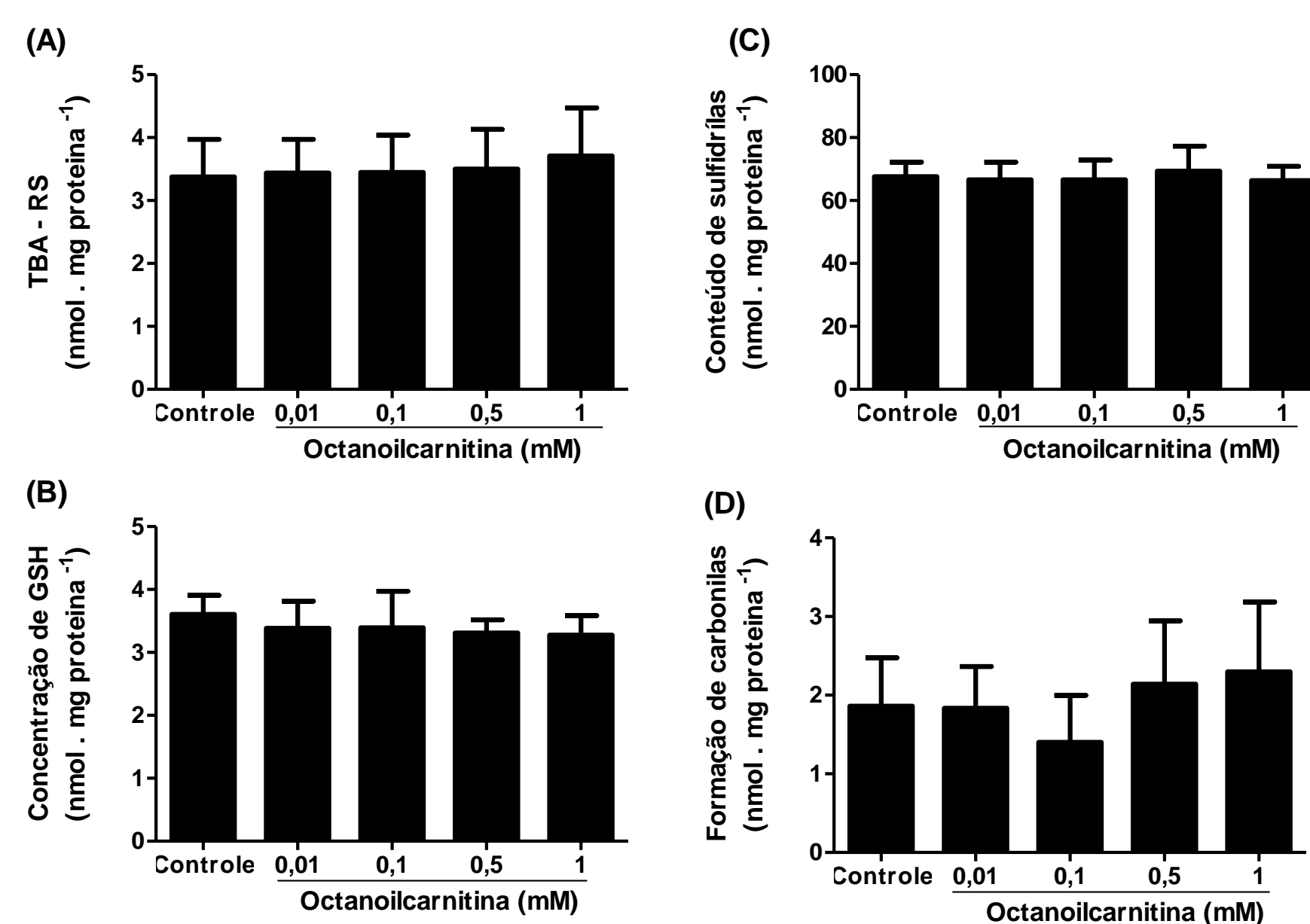


Figura 2. Efeitos *in vitro* da octanoilcarnitina sobre as espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-RS) (A); concentrações de glutatona reduzida (GSH) (B); conteúdo de sulfidrilas (C) e formação de carbonilas (D) em sobrenadante de córtex cerebral de ratos de 30 dias de vida. Valores representam média \pm desvio padrão para 5 experimentos independentes (animais) feitos em triplicata e estão expressos em nmol/mg proteína. Não foram verificadas alterações significativas.

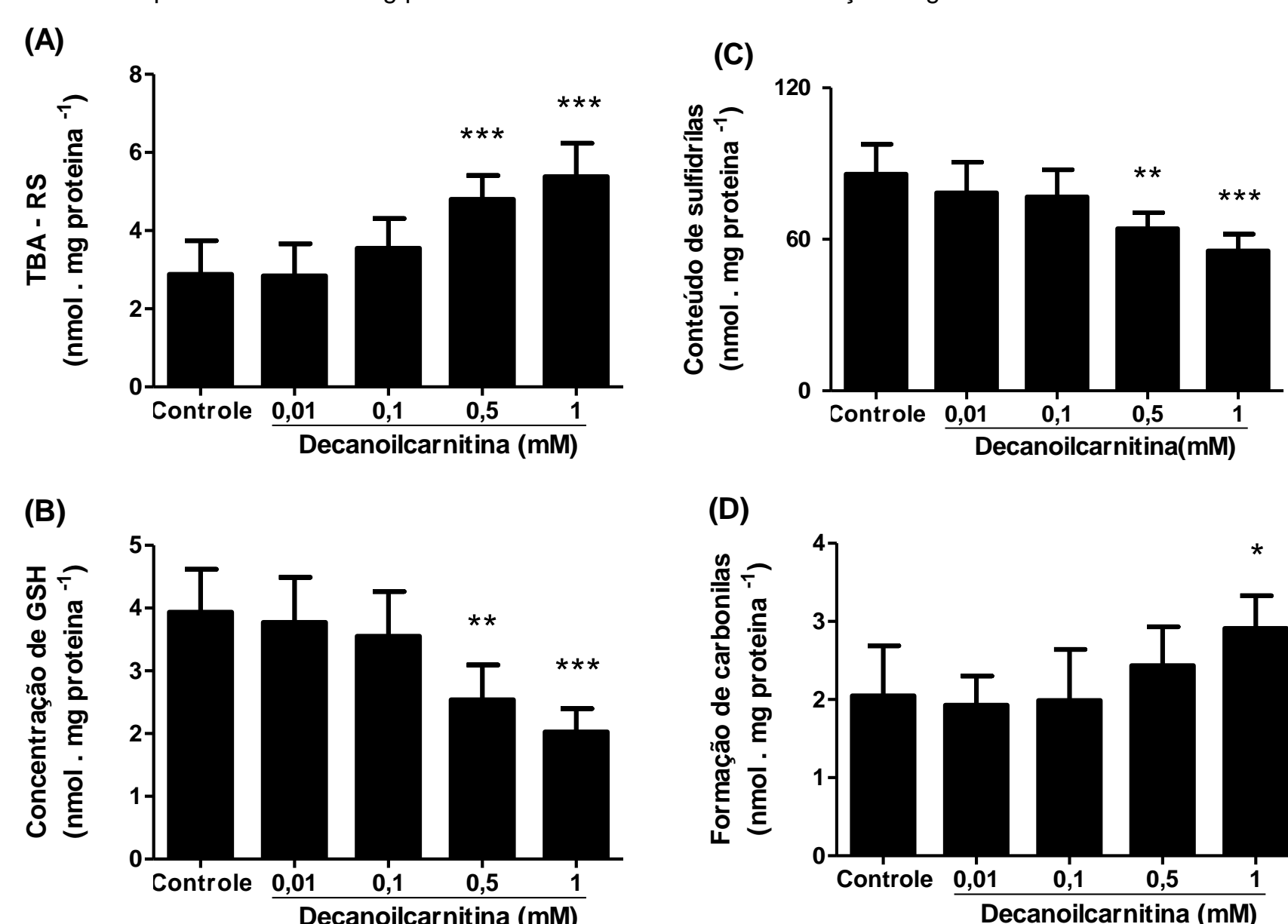


Figura 3. Efeitos *in vitro* da decanoilcarnitina sobre as espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-RS) (A); concentrações de glutatona reduzida (GSH) (B); conteúdo de sulfidrilas (C) e formação de carbonilas (D) em sobrenadante de córtex cerebral de ratos de 30 dias de vida. Valores representam média \pm desvio padrão para 5 experimentos independentes (animais) feitos em triplicata e estão expressos em nmol/mg proteína. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ em relação aos controles (ANOVA de uma via seguida de teste de Duncan).