

ESTUDO DO EFEITO DO ÁCIDO LIPOICO EM CÉREBRO DE RATOS SUBMETIDOS AO MODELO DE FENILCETONÚRIA

DALAZEN GR; PICCOLI BL; COELHO JG; ROSA AP; MORAES TB; DUTRA FILHO CS
 Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo – Departamento de Bioquímica – ICBS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS – Brasil

Introdução

A fenilcetonúria (PKU) é uma doença genética causada pela deficiência na atividade da enzima fenilalanina hidroxilase (PAH), responsável pela conversão de fenilalanina (Phe) em tirosina, gerando um acúmulo de fenilalanina e seus metabólitos nos tecidos e fluidos biológicos¹.

Os pacientes afetados apresentam disfunção neurológica severa como retardo no crescimento, microcefalia, convulsões, retardo mental e epilepsia².

Os mecanismos de toxicidade da Phe e seus metabólitos no sistema nervoso central (SNC) ainda não estão bem esclarecidos. Entretanto, estudos com animais e pacientes fenilcetonúricos indicam que o estresse oxidativo (EO) está envolvido na neuropatologia causada pela hiperfenilalaninemia (HPA)⁴.

O ácido lipoico (AL) é um potente antioxidante que apresenta especificidade na eliminação de espécies reativas, induzindo a expressão de genes importantes na defesa antioxidante e reparando o dano celular oxidativo^{5,6}.

Considerando que a neuropatologia da PKU ainda não está esclarecida e que o EO pode estar envolvido no mecanismo de ação da doença, o presente estudo tem como objetivo investigar os efeitos do ácido lipoico sob parâmetros de estresse oxidativo em modelo crônico quimicamente induzido de hiperfenilalaninemia.

Materiais e métodos

O modelo crônico de fenilcetonúria foi produzido pela administração subcutânea de Phe duas vezes ao dia e do inibidor da PAH, α -metil-fenilalanina (α -MePhe), uma vez ao dia durante 7 dias. Ratos Wistar de 6 dias de vida foram divididos em 4 grupos:

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

As atividades da catalase (CAT)⁷, glutatona peroxidase (GPx)⁸, superóxido dismutase (SOD)⁹, a razão SOD/CAT e conteúdo de 2'7'diclorofluoresceína formado (DCF)¹⁰ foram avaliados em homogeneizados de cérebro de ratos. As proteínas foram quantificadas pelo método de Lowry. Os dados bioquímicos foram analisados pela Análise de Variância (ANOVA) de Duas Vias seguida do teste de Tukey. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

Resultados

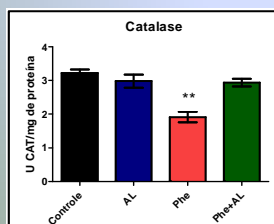


Fig 1. Efeito do ácido lipoico sobre a atividade da catalase em cérebro de ratos jovens submetidos ao modelo de hiperfenilalaninemia. Resultados expressos em média \pm desvio padrão com $n=9-12$. ** $p < 0,01$ comparados ao controle (teste de Tukey).

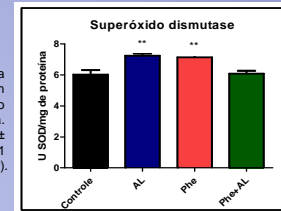


Fig 2. Efeito do ácido lipoico sobre a atividade da superóxido dismutase em cérebro de ratos jovens submetidos ao modelo de hiperfenilalaninemia. Resultados expressos em média \pm desvio padrão com $n=6-8$. ** $p < 0,01$ comparados ao controle (teste de Tukey).

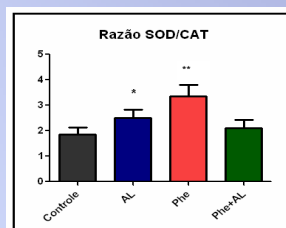


Fig 3. Efeito do ácido lipoico sobre a razão SOD/CAT em cérebro de ratos jovens submetidos ao modelo de hiperfenilalaninemia. Resultados expressos em média \pm desvio padrão com $n=6-8$. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ comparados ao controle (teste de Tukey).

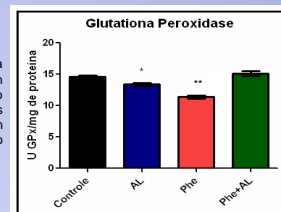


Fig 4. Efeito do ácido lipoico sobre a atividade da glutatona peroxidase em cérebro de ratos jovens submetidos ao modelo de hiperfenilalaninemia. Resultados expressos em média \pm desvio padrão com $n=7-8$. * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ comparados ao controle (teste de Tukey).

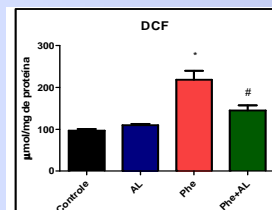


Fig 5. Efeito do ácido lipoico sobre o conteúdo de 2'7'diclorofluoresceína formado em cérebro de ratos jovens submetidos ao modelo de hiperfenilalaninemia. Resultados expressos em média \pm desvio padrão com $n=11-14$. * $p < 0,05$ comparados ao controle e # $p < 0,05$ comparados ao grupo Phe (teste de Tukey).

Conclusão

Sabendo que o EO está presente na PKU, é possível que um tratamento com ácido lipoico sirva como uma abordagem terapêutica inovadora e adicional ao tratamento dietético já utilizado.

Referências

- 1- Scriver e Kaufman 2001. *The Metabolic & Molecular Inherited Disease*.
- 2- Pietz 1998. *Curr Opin Neurol* 11: 679-88.
- 3- Wajner *et al* 2004. *J Inherit Metab Dis* 27: 427-448.
- 4- Sirtori *et al* 2005. *Biochim Biophys Acta* 1740: 68-73
- 5- Biewenga *et al.*, 1997. *Gen. Pharm.* 29, 315-331.
- 6- Packer *et al.*, 1995. *Free Radic. Biol. Med.* 19(2), 227-250.
- 7- Aebi, 1984. *Meth. Enzymol.* 105, 121-126- 16
- 8- Wendel, 1981. *Meth. Enzymol.* 77, 325-332
- 9- Marklund, 1985. *Handbook of Methods for Oxygen Radical Research*; 243-247.
- 10- Oyama *et al.*, 1994. *Brain Res.* 635: 113-117.

Suporte financeiro: CNPq, FAPERGS, Propeq/UFRGS