

Estresse oxidativo e inflamação na mucopolisacaridose IVA em pacientes sob terapia de reposição enzimática.

Heryk M. de Souza¹, Carmen R. Vargas¹

¹ Faculdade de Farmácia, UFRGS

INTRODUÇÃO

Mucopolissacaridose (MPS) tipo IVA é uma doença autossômica recessiva de depósito lisossomal causada pela deficiência de N-acetilgalactosamina-6-sulfatase. Pacientes portadores de MPS IVA apresentam: baixa estatura, modificações na curvatura da coluna, pescoço e tronco curto, alargamento das articulações, face grosseira, hepatomegalia, comprometimento valvular do coração entre outros. Como consequência da deficiência enzimática, os substratos (glicosaminoglicanos queratan sulfato e chondroitin-6-sulfato) são acumulados nos fluidos corporais e lisossomos de vários tipos celulares. Recentemente, a terapia de reposição enzimática foi aprovada nos Estados Unidos para MPS IVA pelo FDA (rhGALNS, elosulfase alfa, BMN 110, Vimizim®). Antes da terapia de reposição enzimática as medidas terapêuticas consistiam apenas no suporte dos pacientes. A produção de espécies reativas e a inflamação estão envolvidas na patogênese de outras MPS, como por exemplo, na MPS II, porém até o presente momento não foram descritos estudos com pacientes MPS IVA.

OBJETIVO

O principal objetivo deste estudo foi a investigação dos parâmetros de estresse oxidativo, a determinação de marcador inflamatório e do metabólito acumulado (glicosaminoglicano) em pacientes com MPS IVA sob terapia de reposição enzimática.

MATERIAIS E MÉTODOS

Urina ocasional e amostras de sangue heparinizadas foram obtidas de pacientes MPS IVA imediatamente antes das sessões da terapia de reposição enzimática (n=17) e de controles com idades pareadas (n=15).

- Glutathione e capacidade antioxidante total intracelular: ensaio de fluorescência em eritrócitos;
- Grupos sulfidríla (SH) : técnica espectrométrica;
- Ditiosina urinária: fluorescência;
- Isoprostanos urinários: kit comercial ELISA competitivo;
- Interleucina 6 (IL-6): kit comercial ELISA;
- Níveis urinários de GAGs: técnica fotométrica;
- Dano ao DNA: ensaio cometa;

RESULTADOS

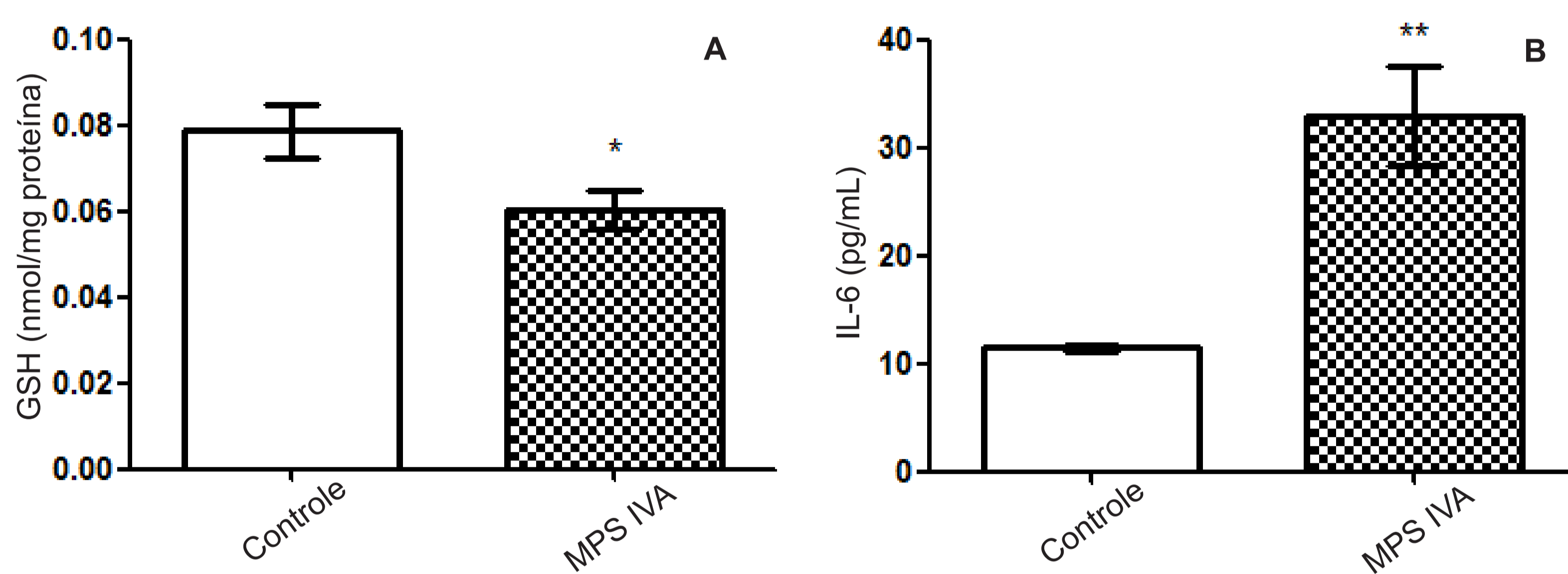


Figura 1. Níveis de defesas antioxidante [GSH (A)] em eritrócitos e citocina pró-inflamatória [IL-6 (B)] no plasma de pacientes MPS IVA em terapia de reposição enzimática (n=10) e controles (n=10-12). Os dados estão expressos como média \pm erro padrão. *p<0,05, **p<0,01 (teste t de Student para amostras não pareadas) comparado com o grupo controle.

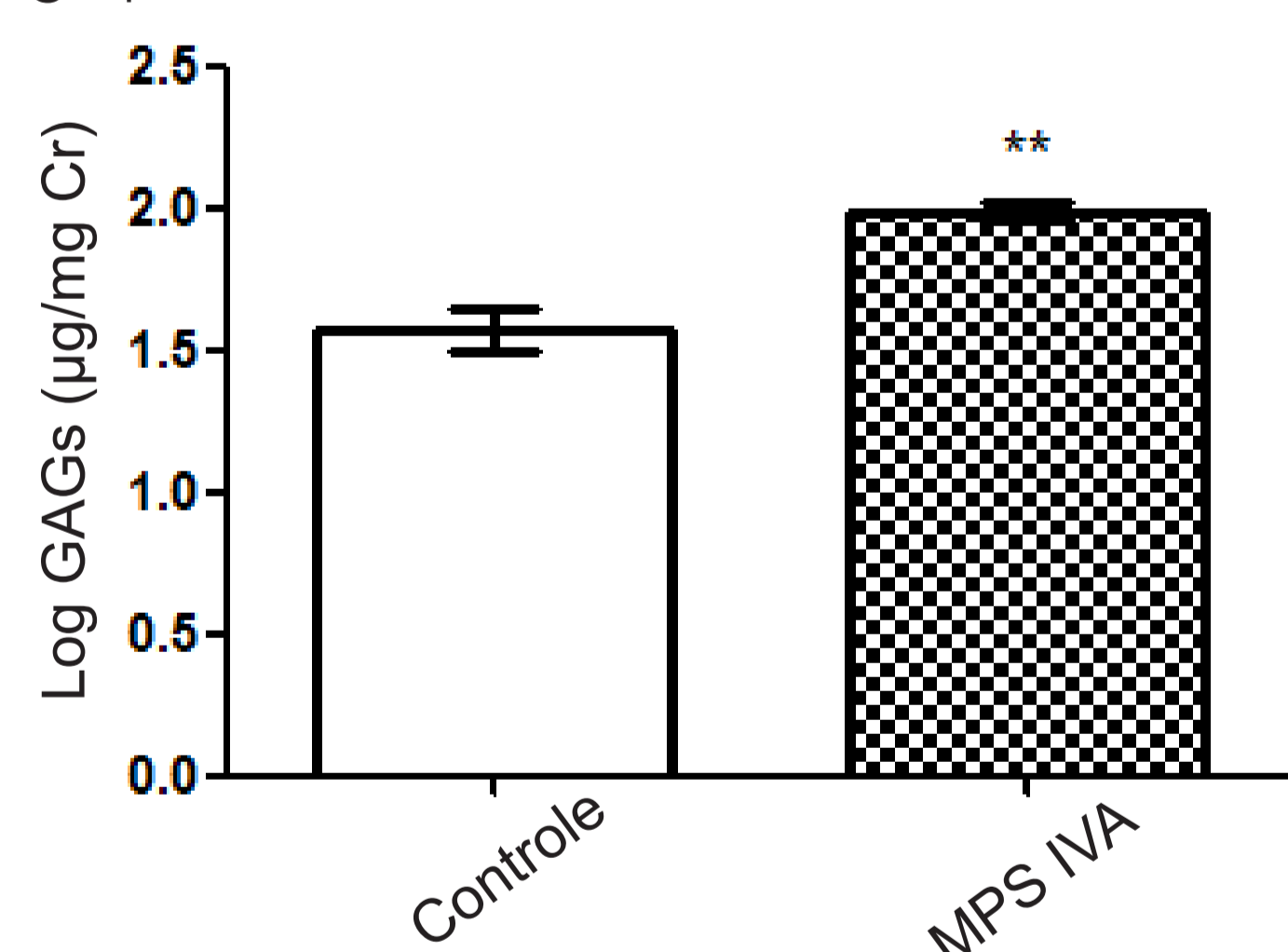


Figura 2. Níveis urinários de GAGs nos pacientes MPS IVA sob terapia de reposição enzimática (n=12) e controles (n=13). Os dados estão expressos como média \pm erro padrão. **p<0,01 (teste t de Student para amostras não pareadas) comparado com o grupo controle.

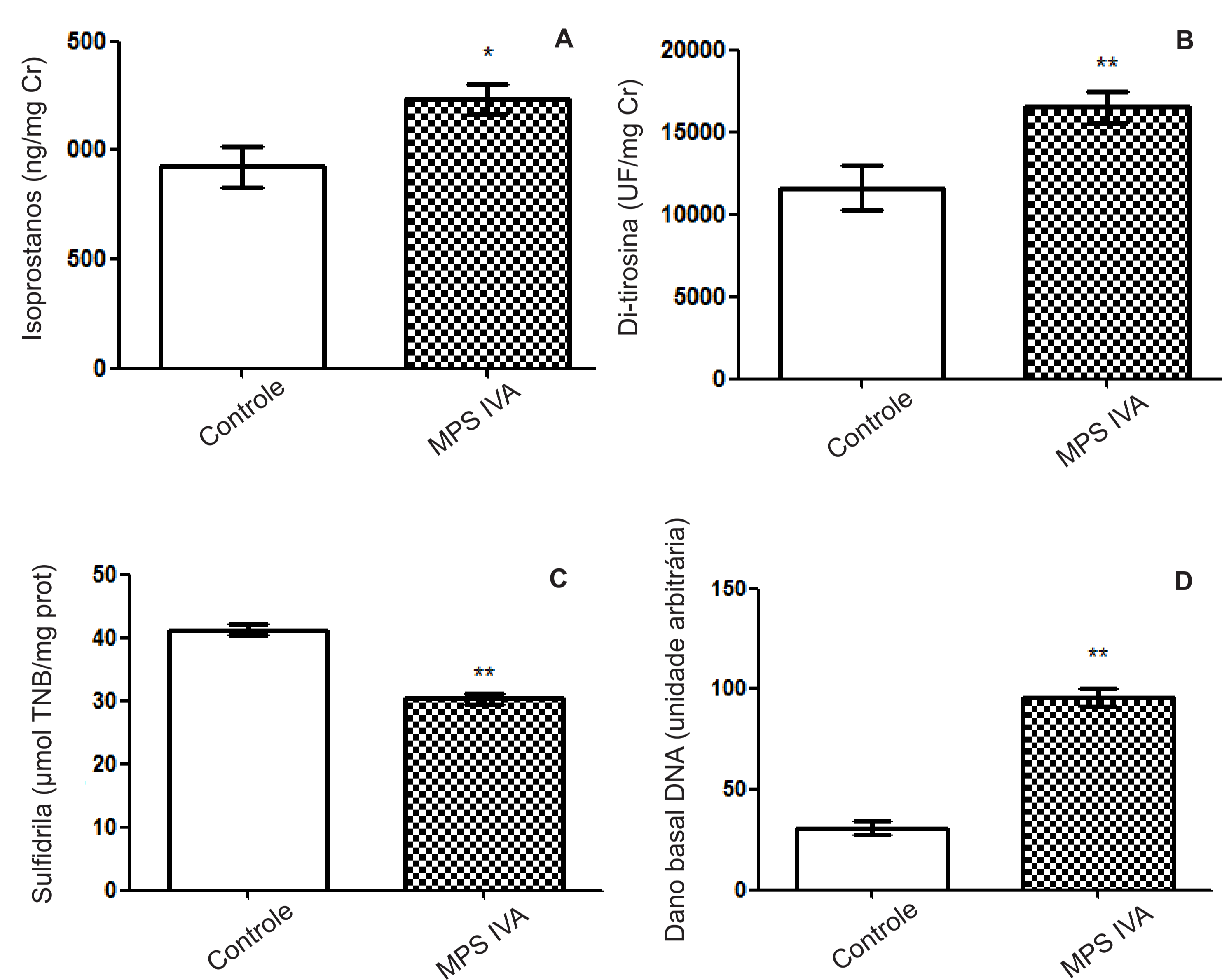


Figura 3. Dano oxidativo a lipídeos [isoprostanos (A)], proteínas [ditiosina (B)], sulfidríla (C) e DNA (D) nos pacientes MPS IVA sob terapia de reposição enzimática (n=8-13) e controles (n=6-13). Os dados estão expressos como média \pm erro padrão. *p<0,05, **p<0,01 (teste t de Student para amostras não pareadas) comparado com o grupo controle.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O dano oxidativo causado por radicais livres é comum em vários erros inatos do metabolismo e citocinas pró-inflamatórias são frequentemente produzidas em resposta ao estresse oxidativo. Neste estudo, observou-se que os pacientes MPS IVA apresentam baixos níveis de defesas antioxidantes (avaliadas por GSH) e níveis aumentados de isoprostanos e ditiosina na urina além de decréscimo nos níveis de grupos sulfidríla no plasma que representam dano oxidativo a proteínas e lipídeos. Além disso, nestes pacientes, encontrou-se aumento de citocinas pró-inflamatórias e dano ao DNA. Mesmo sob terapia de reposição enzimática, os pacientes apresentaram níveis elevados de GAGs urinários comparados com os controles. Este estudo sugere um estado pró-inflamatório e pró-oxidante em pacientes MPS IVA sob terapia de reposição enzimática que, provavelmente, é induzida por GAGs. Possivelmente, estes dados podem fornecer novos alvos para futuras estratégias terapêuticas, a fim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes MPS IVA. Mais pesquisas e ensaios clínicos são necessários para revelar quão segura e efetiva seria a suplementação de antioxidantes combinados com a terapia de reposição enzimática nestes pacientes.

Agradecimentos:

