

# Papel da L-carnitina na modulação do estresse oxidativo na Doença da Urina do Xarope do Bordo

## 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  $\alpha$ -cetoácidos de cadeia ramificada. Esse defeito metabólico leva a um acúmulo dos aminoácidos de cadeia ramificada (no inglês BCAA) leucina, isoleucina e valina e, também, de seus correspondentes  $\alpha$ -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 BCAA 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.

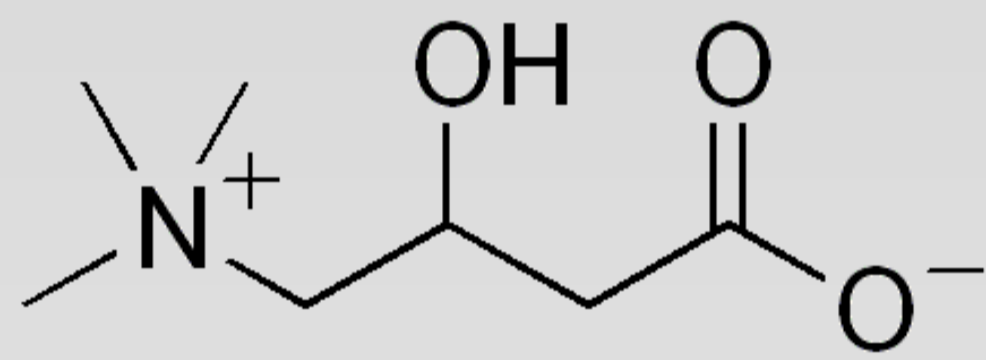


Fig.1: Molécula de L-carnitina (L-car)

## Materiais e métodos

Para induzir o modelo crônico da doença, ratos Wistar jovens receberam 3 injeções subcutâneas/dia de um pool de BCAA (15,8  $\mu$ 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 BCAA); grupo L-carnitina (L-car) e grupo MSUD+L-car (L-car e pool de BCAA).

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

Foram analisados os seguintes parâmetros de estresse oxidativo:

- Glutathiona Reduzida (GSH): Browne and Armstrong, 1998
- Catalase (CAT) : Aebi, 1984.
- Superóxido Dismutase (SOD): Marklund, 1985.
- Glutathiona 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

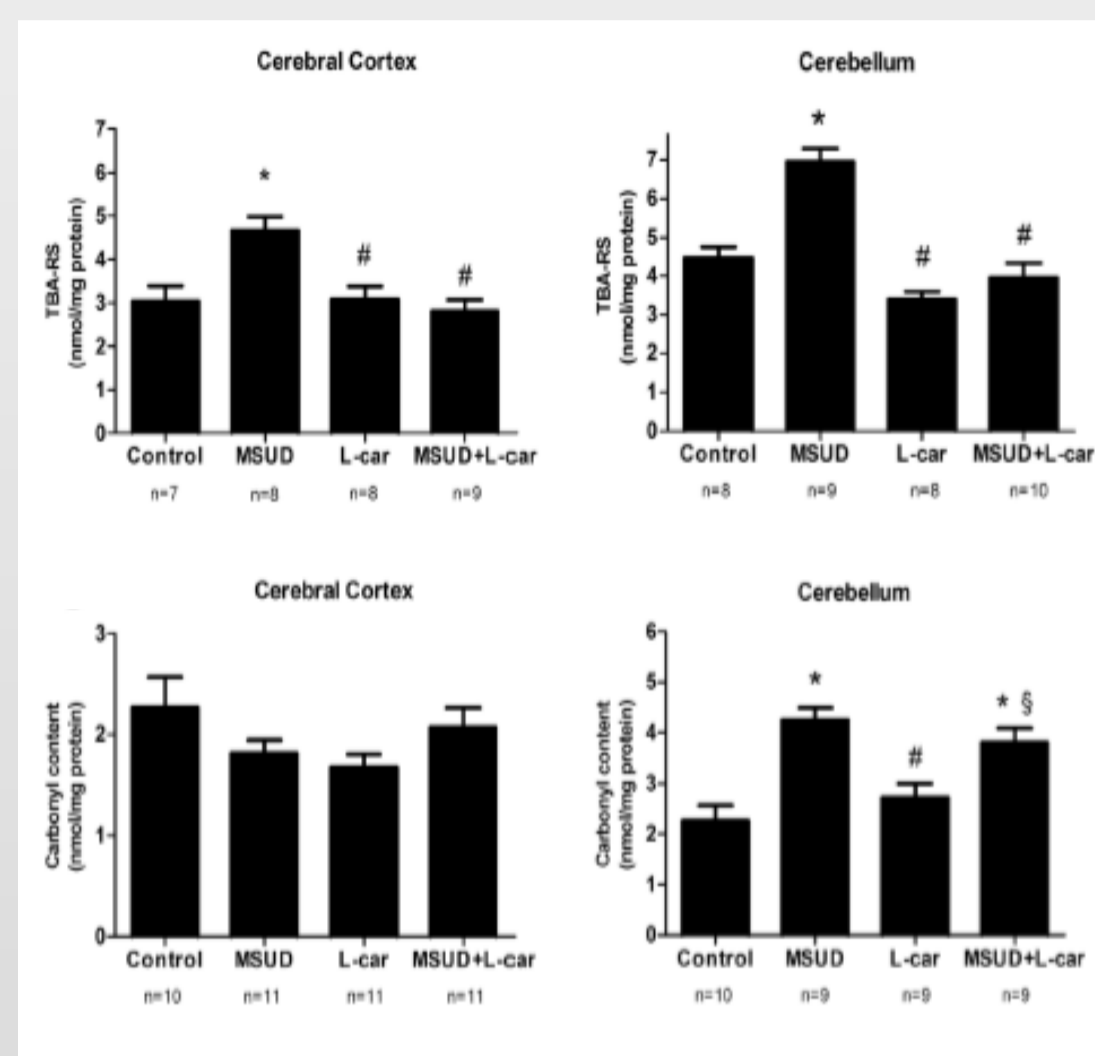


Fig. 2: Efeito da administração crônica de pool de BCAA (MSUD) com ou sem tratamento com L-carnitina (L-car) nas medidas de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-RS) e conteúdo de carbonila. Resultados expressos em média  $\pm$  DP (n=7-12) de experimentos independentes em duplicata. \*P<0.05 comparado com controle; # comparado com grupo MSUD; § comparado com o grupo L-car.

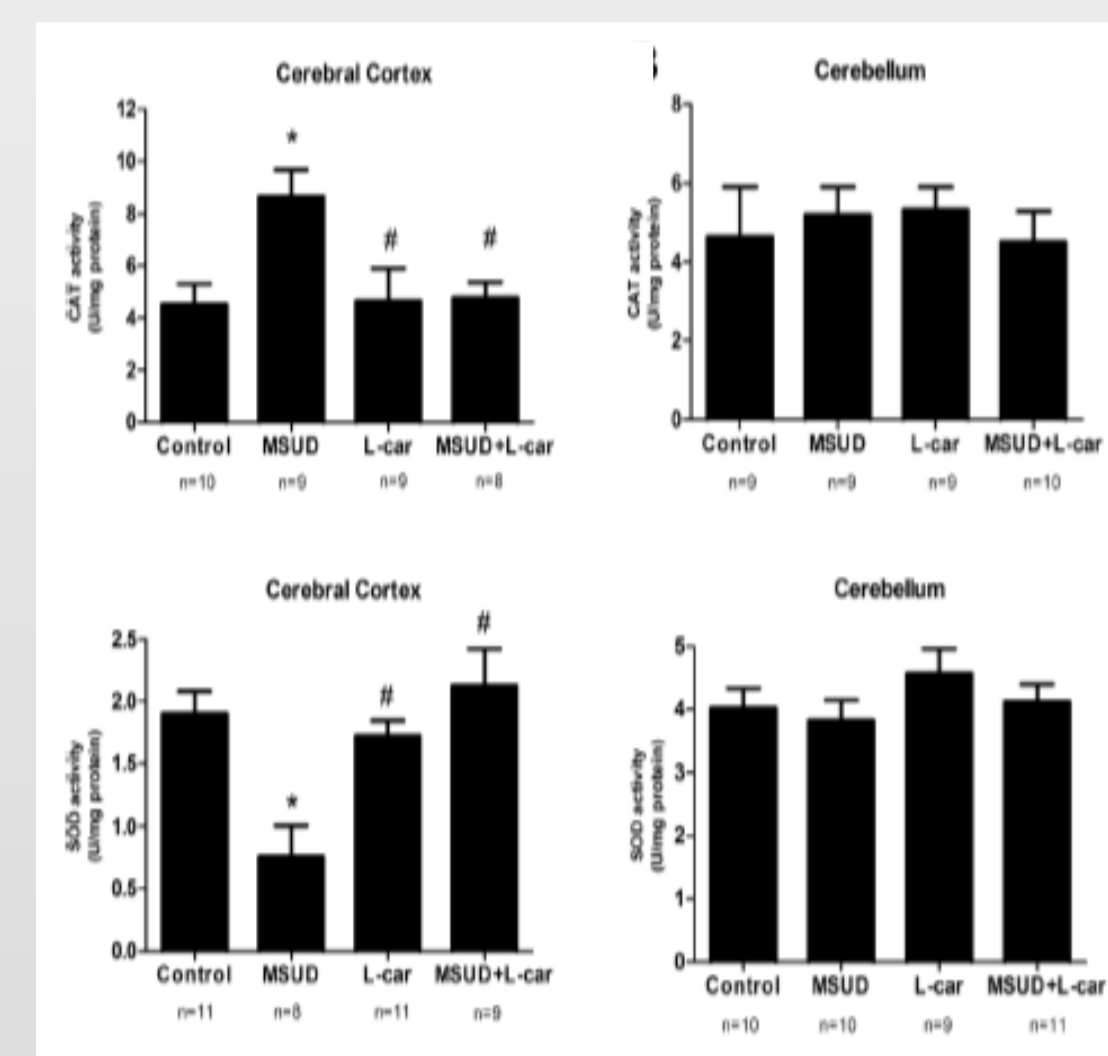


Fig. 3: Efeito da administração crônica de pool de BCAA (MSUD) com ou sem tratamento com L-carnitina (L-car) nas medidas de atividade das enzimas catalase (CAT) e superóxido dismutase (SOD). Resultados expressos em média  $\pm$  DP (n=7-12) de experimentos independentes em duplicata. \*P<0.05 comparado com controle; # comparado com grupo MSUD; § comparado com o grupo L-car.

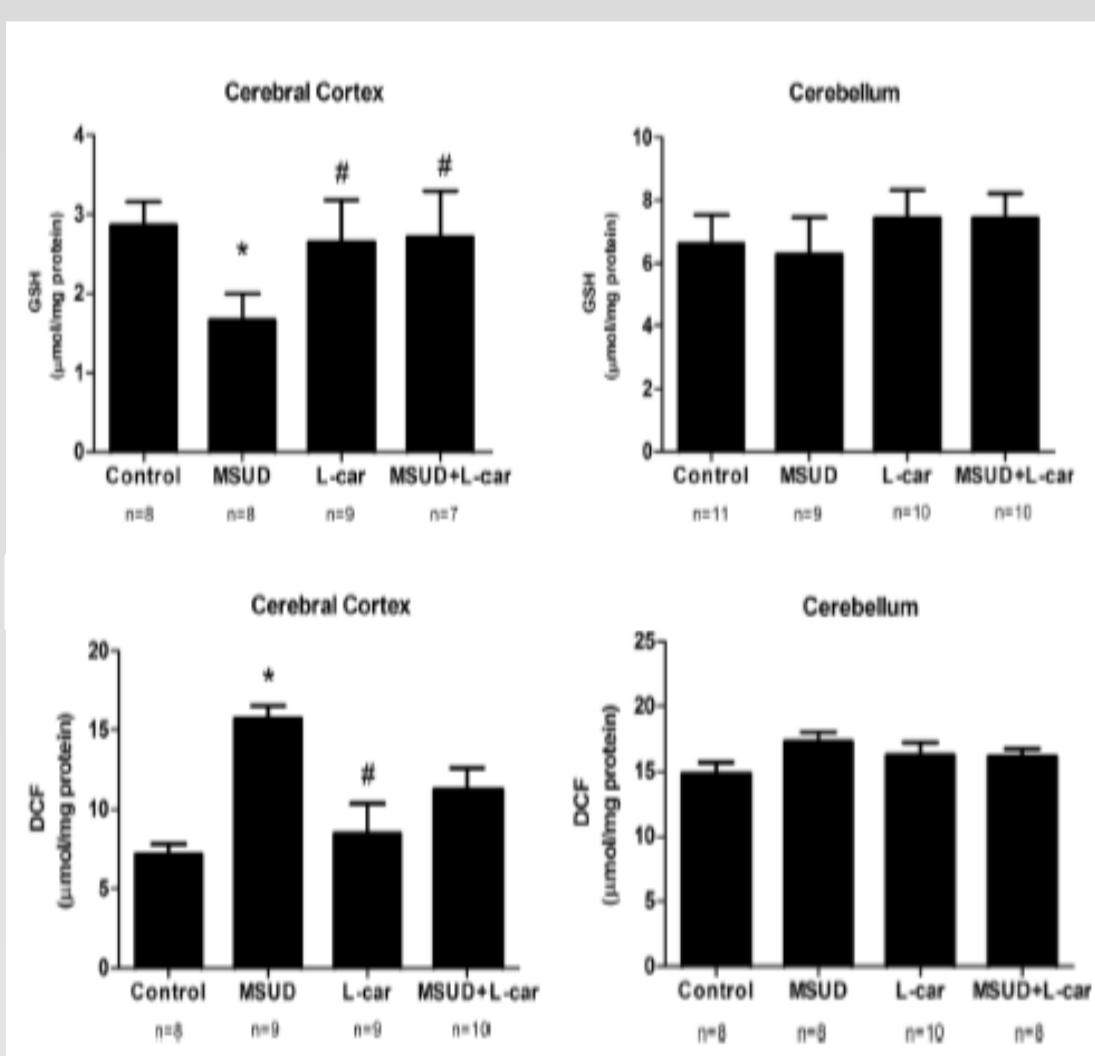


Fig. 4: Efeito da administração crônica de pool de BCAA (MSUD) com ou sem tratamento com L-carnitina (L-car) nas medidas de glutathiona reduzida (GSH) e espécies reativas (DCFH). Resultados expressos em média  $\pm$  DP (n=7-12) de experimentos independentes em duplicata. \*P<0.05 comparado com controle; # comparado com grupo MSUD; § comparado com o grupo L-car.

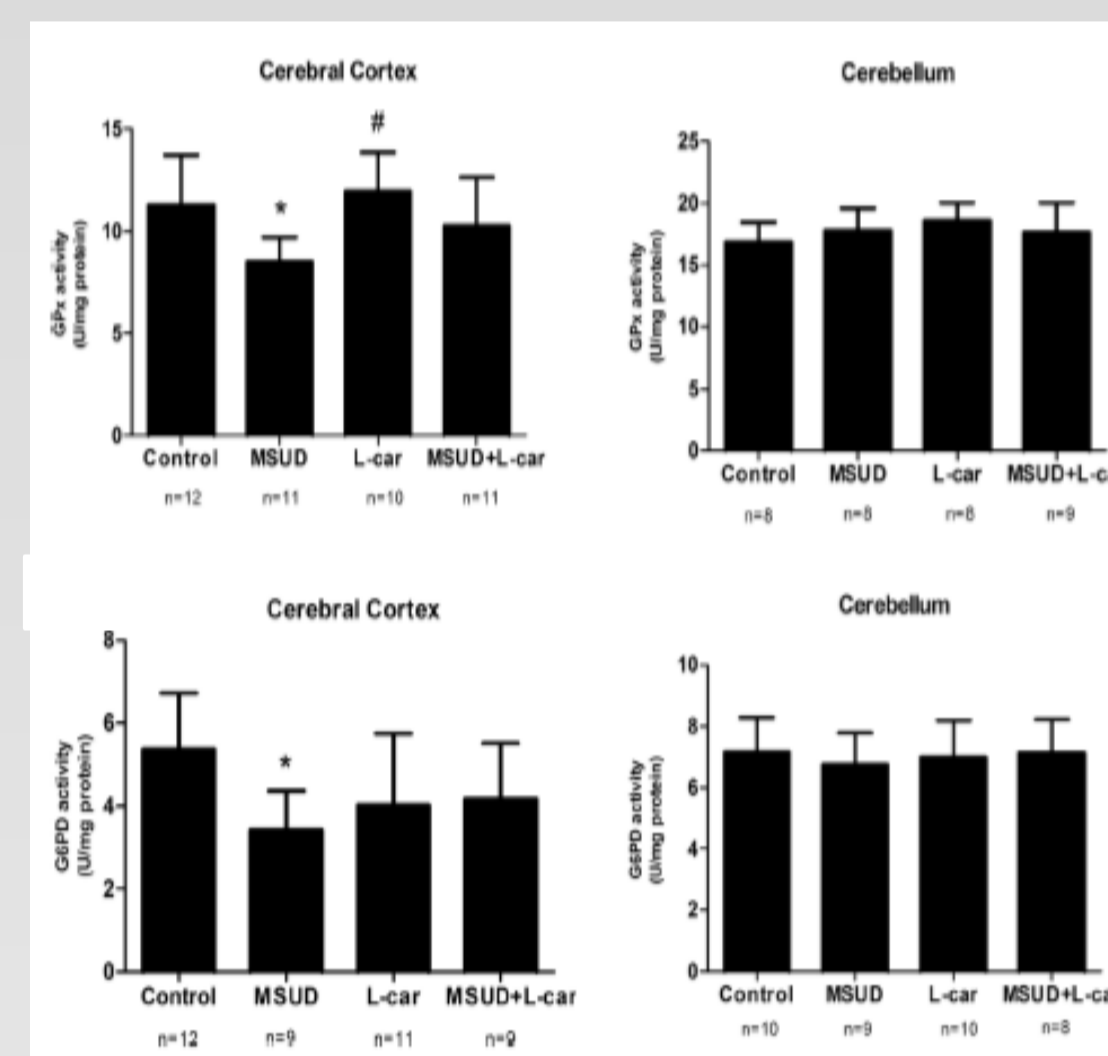


Fig. 5: Efeito da administração crônica de pool de BCAA (MSUD) com ou sem tratamento com L-carnitina (L-car) nas medidas de atividade das enzimas glutathiona peroxidase (GPx) e glicose 6-fosfato-desidrogenase (G6PD). Resultados expressos em média  $\pm$  DP (n=7-12) de experimentos independentes em duplicata. \*P<0.05 comparado com controle; # comparado com grupo MSUD; § comparado com o grupo L-car.

## Discussão e Conclusão

Nossos resultados mostraram que a administração crônica de BCAA foi capaz de promover oxidação lipídica e protéica, prejudicar defesas antioxidantes do cérebro e aumentar a produção de espécies reativas, particularmente em córtex cerebral, e que a L-car foi capaz de prevenir esses efeitos. Os dados indicam que a administração crônica de BCAA aumente significativamente o dano oxidativo em cérebro de ratos submetidos ao modelo crônico de MSUD e que a L-car 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.
- Halliwell, B., Gutteridge, M.C. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 4<sup>ed</sup>. New York: Oxford University Press Inc, 2007.