



Evento	Salão UFRGS 2018: SIC - XXX SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2018
Local	Campus do Vale - UFRGS
Título	Evidência experimental de que a administração intracerebroventricular do ácido L-2-hidroxiglutarico provoca estresse oxidativo em cérebro de ratos neonatos
Autor	PEDRO HENRIQUE DA ROSA CORREA
Orientador	MOACIR WAJNER

Evidência experimental de que a administração intracerebroventricular do ácido L-2-hidroxi-glutárico provoca estresse oxidativo em cérebro de ratos neonatos

Pedro Henrique da Rosa Correa¹, Moacir Wajner^{1,2}

¹Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

²Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil

A acidúria L-2-hidróxi-glutárica (L-2-HGA) é uma doença neurometabólica caracterizada pelo acúmulo tecidual e elevada excreção urinária do ácido L-2-hidróxi-glutárico (L-2-HG). A produção exacerbada do L-2-HG ocorre em decorrência da deficiência da enzima mitocondrial L-2-hidróxi-glutarato desidrogenase que é responsável pela conversão do L-2-HG em alfa-cetoglutarato. As manifestações clínicas dos pacientes acometidos por esse erro inato do metabolismo são essencialmente neurológicas, tais como retardo mental progressivo, ataxia cerebelar, macrocefalia e comprometimento motor variável. Em virtude do quadro clínico e de estudos de ressonância magnética que evidenciam anormalidades nos núcleos da base esta doença é considerada uma “acidúria orgânica cerebral”. Ainda que o quadro clínico esteja bem estabelecido pouco se sabe a respeito da fisiopatogenia dos danos neurológicos apresentados por esses pacientes. Tendo em vista que o cérebro é suscetível ao estresse oxidativo por possuir limitadas defesas antioxidantes e uma elevada taxa metabólica e também por não haver nenhum estudo que avalie o efeito do L-2-HG no período neonatal, o objetivo desse trabalho foi investigar os efeitos da administração intracerebroventricular do L-2-HG (0,750 μ mol/g, pH 7,4) a ratos neonatos sobre parâmetros de homeostase redox em estriado. Nossos resultados demonstraram que a administração do L-2-HG induziu peroxidação lipídica (aumento das espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico), dano oxidativo proteico (aumento na formação de carbonilas e diminuição do conteúdo de grupamento sulfidrilas), diminuição de defesa antioxidante (conteúdo de glutatona reduzida - GSH), aumento da geração de espécies reativas de oxigênio (aumento da oxidação de 2',7'-diclorofluoresceína), porém não observamos aumento na formação de espécies reativas de nitrogênio (conteúdo de nitratos e nitritos). Além disso, observamos aumento na atividade das enzimas antioxidantes glutatona peroxidase (GPx), glutatona redutase (GR) e glutatona S-transferase (GST), sem alterar a atividade da superóxido dismutase (SOD) e da catalase (CAT). Além disso, o aumento na lipoperoxidação e a diminuição nos níveis de GSH foram completamente revertidos quando os animais foram submetidos a uma injeção intraperitoneal do antioxidante melatonina (20 mg/kg) ou do antagonista de receptores glutamatérgico NMDA MK-801 (0,25 mg/kg) uma hora antes da administração do L-2-HG. Nossos resultados demonstraram um comprometimento da homeostase redox que pode estar associado a fisiopatogenia do dano estriatal nos pacientes acometidos pela L-2-HGA e também que o uso de compostos neuroprotetores (antioxidantes e moduladores glutamatérgicos) deve ser melhor investigado como uma alternativa importante de terapias adjuvantes no tratamento desse distúrbio neurometabólico.

Apoio financeiro: CNPq, PROPESq/UFRGS, FAPERGS, PRONEX, FINEP IBN-Net e INCT-EN.