

Introdução

A Fenilcetonúria (PKU) é uma doença autossômica recessiva, sendo o erro inato do metabolismo dos aminoácidos mais frequente. Sua incidência encontra-se entre 1:10.000 e 1:15.000 nascidos vivos. A PKU ocorre devido a uma deficiência na enzima fenilalanina-4-hidroxilase, prejudicando assim a conversão da L-fenilalanina em L-tirosina. Esta falha na conversão resulta em níveis aumentados de fenilalanina (FAL), a qual é metabolizada por vias alternativas produzindo metabólitos tóxicos: ácido fenilacético (PAA), ácido fenil-lático (PLA) e ácido fenilpirúvico (PAA) que se acumulam no sangue e tecidos dos pacientes fenilcetonúricos e são posteriormente excretados em níveis elevados na urina. O estresse oxidativo exerce um importante papel na fisiopatologia de doenças neurodegenerativas, incluindo a PKU. Nos últimos anos, tem sido investigado o papel do estresse oxidativo no dano neuronal na PKU, que poderia ser causado pela FAL e seus metabólitos e/ou pela alteração do sistema antioxidante.

Objetivo

Considerando que existem poucos estudos relacionando o estresse oxidativo e os metabólitos acumulados na PKU, o objetivo deste trabalho foi avaliar e correlacionar o dano oxidativo proteico com a FAL e seus metabólitos (ácido fenilacético - PAA e ácido fenil-lático - PLA) na urina de pacientes fenilcetonúricos em tratamento dietético.

Materiais e Métodos

Foram selecionados 10 pacientes com PKU clássica (idade média de $16,6 \pm 1,7$), sob terapia dietética (restrição proteica) e suplementados com uma fórmula especial que contém aminoácidos (a exceção de FAL) e micronutrientes, e 10 indivíduos controles com idade e sexo semelhante ao dos pacientes PKU. As análises foram realizadas segundo os métodos descritos abaixo:

Os níveis urinários de di-tirosina (di-Tyr), foram determinados por autofluorescência

Os níveis urinários de PLA e PPA (tabela 1) foram determinados por cromatografia gasosa

Os níveis urinários de FAL (tabela 1) foram determinados por HPLC

O estudo foi conduzido de acordo com as recomendações do Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre n.º 2017-0618.

Resultados e Discussões

Foram medidos os níveis urinários de FAL, PLA e PAA no intuito de correlacioná-los com parâmetros de estresse oxidativo em pacientes PKU tratados.

Tabela 1 Concentração urinária dos ácidos fenilacético e fenil-lático e da fenilalanina em pacientes PKU tratados (resultados expressos em média \pm erro padrão médio).

| Urinary biochemical parameters ($\mu\text{mol/L}$) | Reference values | PKU (n=10) |
|--|------------------|-----------------|
| PPA | Not detectable | 0.39 ± 0.15 |
| PLA | Not detectable | 1.03 ± 0.20 |
| Phe | 61 - 314 | 418 ± 42.67 |

Os níveis de di-Tyr, um biomarcador de dano oxidativo a proteínas, estavam significativamente aumentados nos pacientes PKU sob tratamento dietético, quando comparado ao grupo controle.

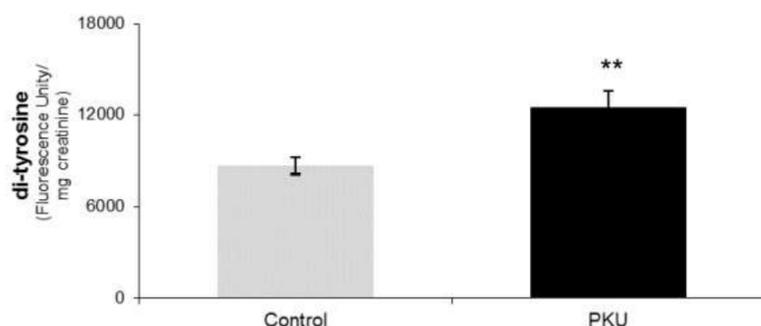


Fig. 1 Níveis de di-Tirosina em pacientes PKU tratados (n=8) e controles (n=6-8). Os resultados são expressos em média \pm erro padrão. **p < 0.01 (teste t de Student para amostras independentes).

A di-Tyr foi correlacionada positivamente com a FAL, bem como o PAA.

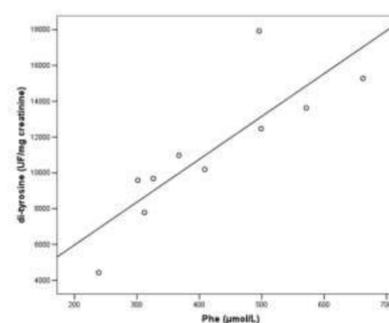


Fig. 2 Correlação entre níveis urinários de di-tirosina (di-Tyr) e fenilalanina ($r = 0.840$, $p < 0.01$) em pacientes PKU tratados (correlação de Pearson).

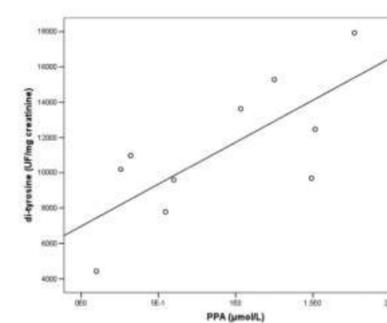


Fig. 3 Correlação entre níveis urinários de di-tirosina (di-Tyr) e ácido fenilacético ($r = 0.742$, $p < 0.05$) em pacientes PKU tratados (correlação de Pearson).

Estes resultados sugerem que o dano oxidativo a proteínas ocorre na PKU e que o mesmo pode ser induzido pela FAL e seu metabólito PAA.

Com este trabalho pretendemos prover novos alvos para futuras estratégias terapêuticas no intuito de aumentar a qualidade de vida de pacientes PKU.

Apoio: