

INTRODUÇÃO

A acidúria 3-hidroxi-3-metilglutárica (A3HMG) é um distúrbio metabólico de herança autossômica recessiva causada pela deficiência da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liase, levando ao acúmulo tecidual dos ácidos 3-hidroxi-3-metilglutárico (HMG), 3-metilglutárico (MGA) e 3-metilglutacônico (MGT). Os pacientes afetados por esta doença apresentam predominantemente encefalopatia com edema cerebral e anormalidades nos gânglios da base. Apesar da predominância de sintomas neurológicos, os mecanismos neurotóxicos nessa doença ainda não estão totalmente elucidados.

OBJETIVOS

Considerando a similaridade estrutural dos compostos acumulados na A3HMG com o glutamato e a importância do sistema de neurotransmissão glutamatérgica para o funcionamento do sistema nervoso central, o presente trabalho investigou os efeitos *in vitro* dos ácidos HMG, MGA e MGT sobre a captação de L-[³H]-glutamato e sobre a liberação da lactato desidrogenase (LDH) em fatias de estriado e córtex cerebral de ratos de 30 dias de vida.

MÉTODOS

Ratos Wistar machos de 30 dias de vida foram sacrificados por decapitação e tiveram o cérebro total isolado para a obtenção das fatias (400 µm) de estriado e córtex cerebral em um fatiador (McILWAIN). As fatias isoladas foram incubadas a 35°C por 60 minutos na presença (teste) ou na ausência (controle) dos metabólitos (HMG, MGA e MGT). Após os seguintes parâmetros foram investigados:

- Medida da captação de L-[³H]-glutamato por fatias [Frizzo *et al.*, *Cell Mol Neurobiol* 22:353-363, 2002];
- Medida de viabilidade celular através da liberação de LDH [Porciúncula *et al.*, *Neurochem Int* 45:1075-1086, 2004].

RESULTADOS

Nossos resultados demonstraram que o MGA diminuiu a captação de L-[³H]-glutamato em fatias de estriado após 60 min de exposição das fatias a esse ácido orgânico (Figura 1A). Por outro lado, os ácidos HMG (Figura 1B) e MGT (Figura 1C) aumentaram a captação de L-[³H]-glutamato em fatias de estriado após o mesmo período de incubação. Contudo, os ácidos orgânicos não provocaram alterações sobre esse parâmetro em fatias de córtex cerebral. Quando os metabólitos foram co-incubados (Figura 2) durante o mesmo período de incubação, não verificamos alteração significativa na captação de L-[³H]-glutamato por fatias de estriado. Além disso, os compostos não causaram alterações na liberação de LDH (Figura 3), indicando que estes compostos não reduzem a viabilidade celular das fatias de estriado.

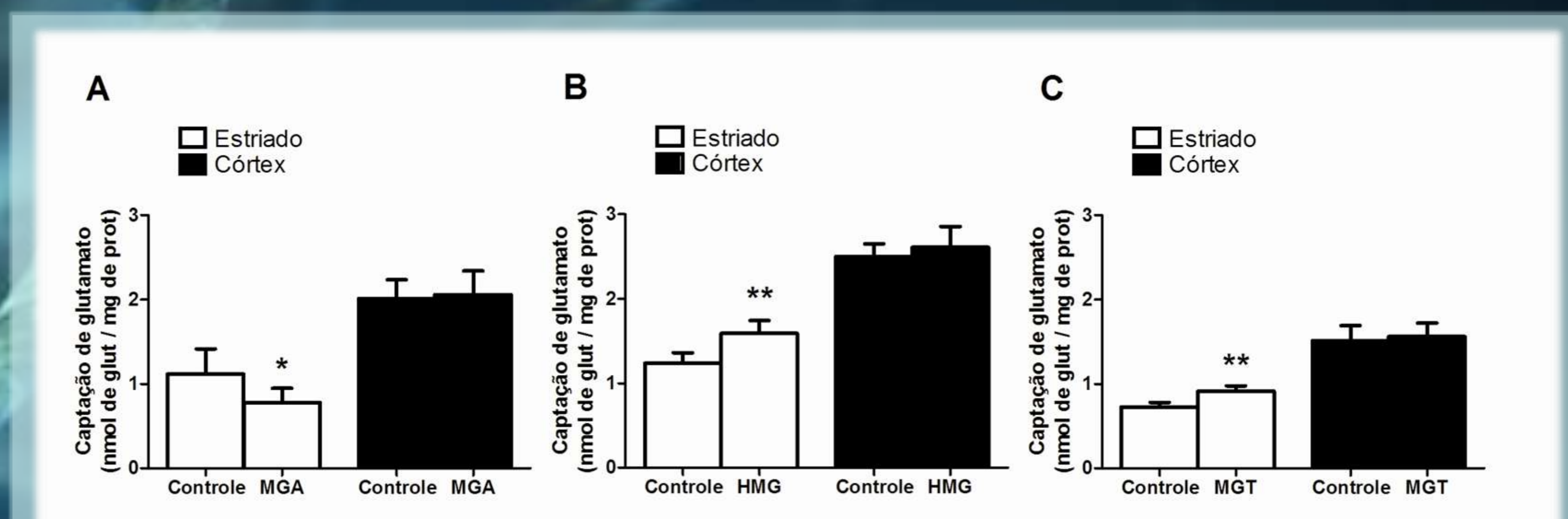


Figura 1 - Efeitos *in vitro* dos ácidos 3-metilglutárico (MGA), 3-hidroxi-3-metilglutárico (HMG) e 3-metilglutacônico (MGT) sobre a captação de L-[³H]-glutamato por fatias (400 µm) de estriado e córtex cerebral de ratos jovens. As fatias foram incubadas durante 60 minutos na presença dos ácidos MGA (A), HMG (B) e MGT (C) na concentração de 5 mM cada (teste) ou na ausência de metabólitos (controle). Os valores representam média ± desvio padrão de 5 a 6 animais realizados em triplicata. * P<0,05 e ** P<0,01, comparados com seus controles (Teste *t* de Student).

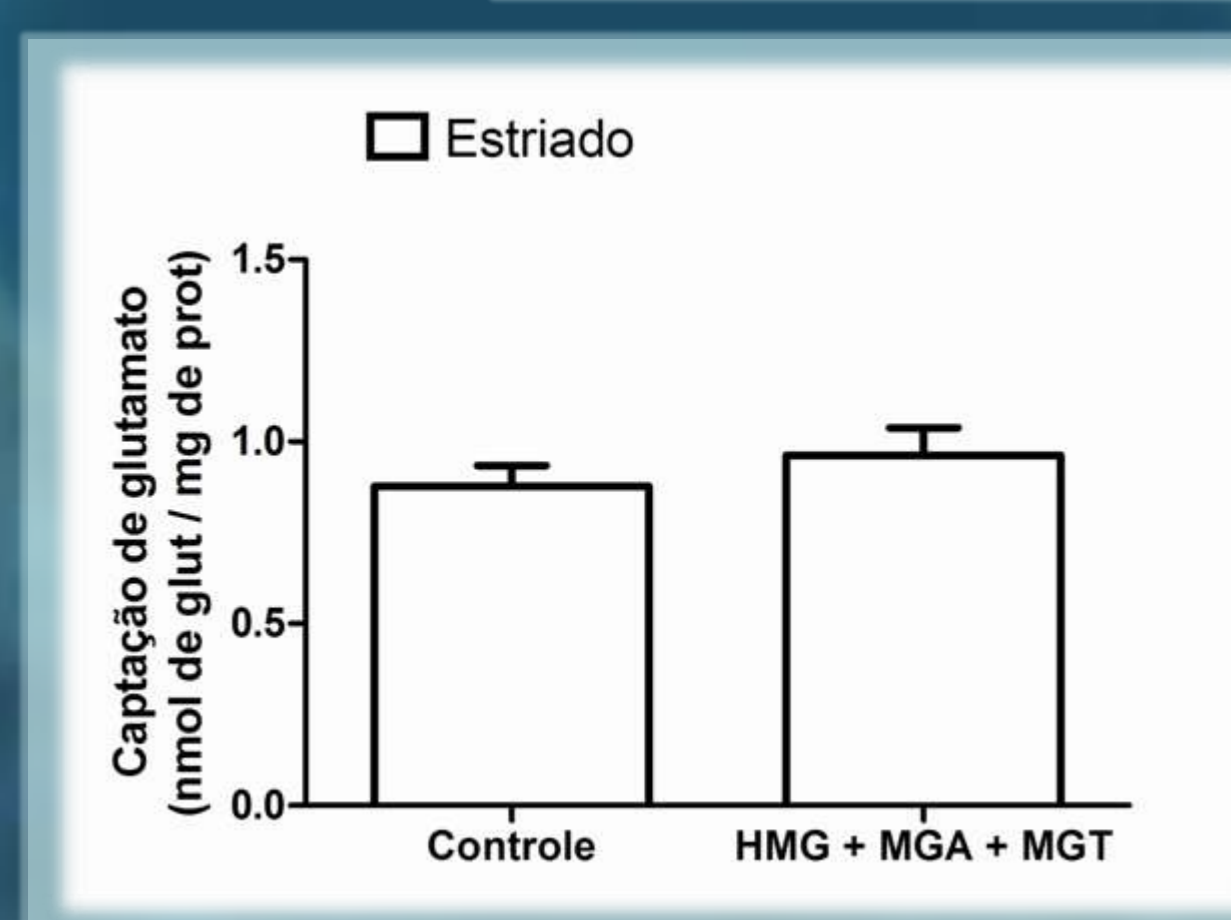
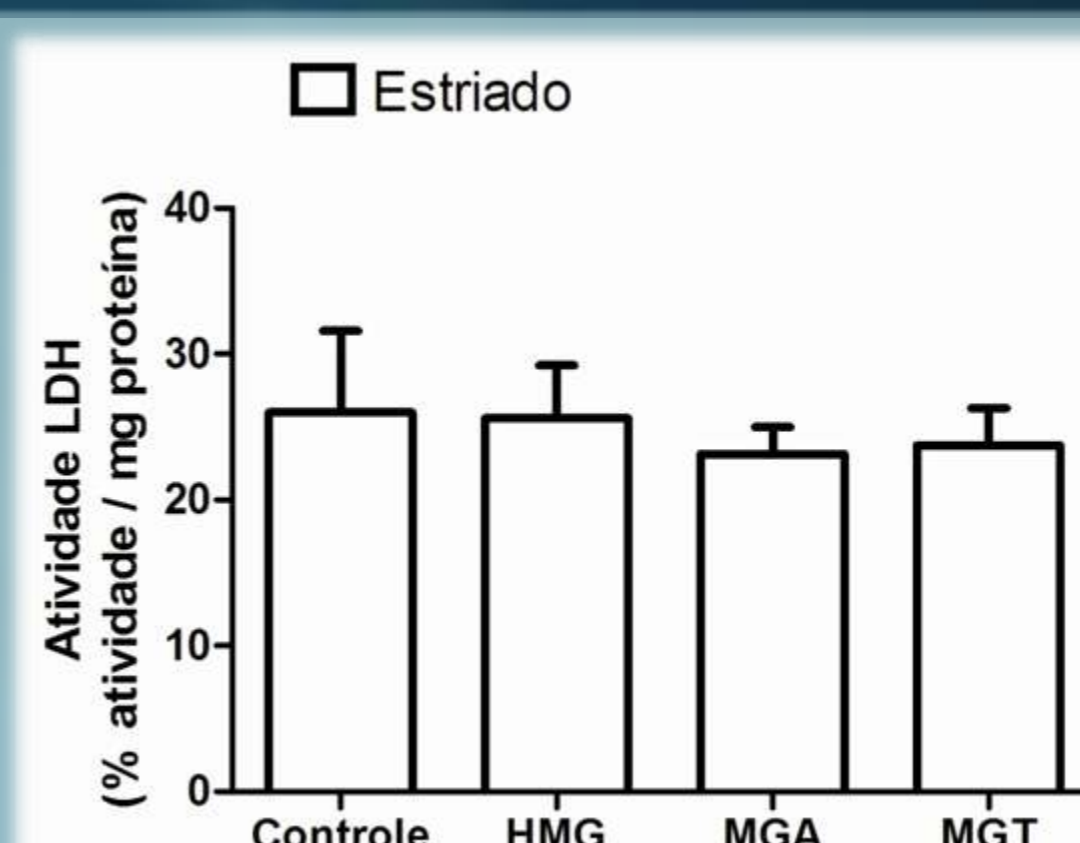


Figura 2 - Efeitos *in vitro* dos ácidos 3-hidroxi-3-metilglutárico (HMG), 3-metilglutárico (MGA) e 3-metilglutacônico (MGT) sobre a captação de L-[³H]-glutamato por fatias (400 µm) de estriado de ratos jovens. As fatias foram incubadas durante 60 minutos na presença dos ácidos HMG, MGA e MGT (co-incubação) na concentração de 5 mM cada (teste) ou na ausência de metabólitos (controle). Os valores representam média ± desvio padrão de 4 animais realizados em triplicata. Não foram encontrados resultados significativos (Teste *t* de Student).

Figura 3 - Efeitos *in vitro* dos ácidos 3-hidroxi-3-metilglutárico (HMG), 3-metilglutárico (MGA) e 3-metilglutacônico (MGT) sobre a liberação da lactato desidrogenase (LDH) em fatias (400 µm) de estriado de ratos jovens. As fatias foram incubadas durante 60 minutos na presença dos ácidos HMG, MGA e MGT na concentração de 5 mM cada (teste) ou na ausência de metabólitos (controle). Os valores representam média desvio ± padrão de 5 animais realizados em triplicata. Não foram encontrados resultados significativos (ANOVA de uma via seguida pelo teste de Duncan).



CONCLUSÃO

Considerando que não houve alterações sobre a captação de L-[³H]-glutamato pela co-incubação dos ácidos orgânicos acumulados na A3HMG, podemos presumir que os efeitos causados pelos metabólitos individualmente nas fatias de estriado não estão envolvidos no dano neurológico encontrado nos pacientes portadores dessa doença.