

Nov 04, 2022

Avaliação dos efeitos do TUDCA no estresse de retículo em células cardíacas de camundongos C57/Bl/6 submetidos à dieta hipoproteica

Michele Goiano¹, Prof^a. Dr^a. Aline Mara dos Santos², Prof^o. Dr. Everardo Magalhães Carneiro², Maria Das Graças Souza Carvalho², Bruna Lourençoni Alves²

¹ Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp – FCM/Unicamp,

²Instituto de Biologia, UNICAMP Financiamento: PIBIC/CNPq



Introdução

Imagem 1 - Bebê é pesada por voluntária da pastoral da criança



Fonte: BBC news - Disponível em <<https://www.bbc.com/portuguese/brasil-58797787>>

A desnutrição é “o desequilíbrio celular entre o fornecimento de nutrientes e energia e a demanda corporal por eles, para garantir o crescimento, manutenção e funções teciduais específicas”.¹

Palavras-Chave: Desnutrição proteica, Cardiopatias, TUDCA

- Desnutrição-proteico-energética
- β -oxidação dos ácidos graxos
- Adaptações fisiológicas que influenciam diretamente o sistema cardiovascular.²
- Perda da homeostase do retículo endoplasmático (RE), fundamental para a síntese e dobramento de proteínas, por consequência, para a manutenção da homeostase celular.^{3,4}
- Agentes terapêuticos para os danos cardiovasculares ocasionados pela desnutrição proteica
- Ácidos biliares endógenos e derivados, como o ácido ursodesoxicólico e seu derivado conjugado com taurina - ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA), podem modular a função do RE, contribuindo para a redução do estresse de retículo.^{5,6}

Este projeto tem como objetivo avaliar os efeitos cardíacos do tratamento com TUDCA frente à restrição proteica precoce.

Metodologia

1 - Modelo animal: Camundongos (C57Bl/6) (Comitê de Ética em Animais (nº 5562-1/2020)).

Grupos experimentais

Controle (C) - animais que receberam dieta normoproteica (15% de proteína) e tratados com PBS;

Controle + TUDCA (CT) - animais tratados com dieta normoproteica e tratados com TUDCA;

Restrito (R) - animais que receberam dieta hipoproteica (6% de proteína) e tratados com PBS;

Restrito + TUDCA (RT) - animais que receberam dieta hipoproteica e tratados com TUDCA

Alimentados com dietas por 16 semanas e nos últimos 15 dias tratamento com TUDCA (300mg/Kg) ou PBS

2 - Eutanásia - 9% (mg/kg) de isofluorano via inalação e posteriormente

3 - Toracotomia com retirada cirúrgica do coração e pesagem do órgão. (cálculo do peso do coração (mg) pelo peso do animal (g)).

4 - Dissecção do ventrículo esquerdo do coração - Amostras do VE foram encaminhadas para a confecção de laminas histológicas para análise morfológica (HE) e fibrose ventricular (Tricrômico de Masson). Demais amostras foram destinadas para extração do RNA total e síntese do cDNA e posteriormente PCR e também para o Teste de TUNEL para verificar taxa de morte celular no VE.



Figura 2: Foto de roedor dissecado utilizando um bisturi para acessar a cavidade torácica e retirada do coração. Fonte: Autores.



Figura 3: Registros de atividade de bancada durante extração de RNA, quantificação do RNA e síntese de cDNA. Fonte: Autores



Aspectos Ético e legais

Os procedimentos experimentais descritos foram realizados de acordo com as diretrizes estabelecidas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e foram aprovados pelo Comitê de Ética em Animais (nº 5562-1/2020).



Resultados

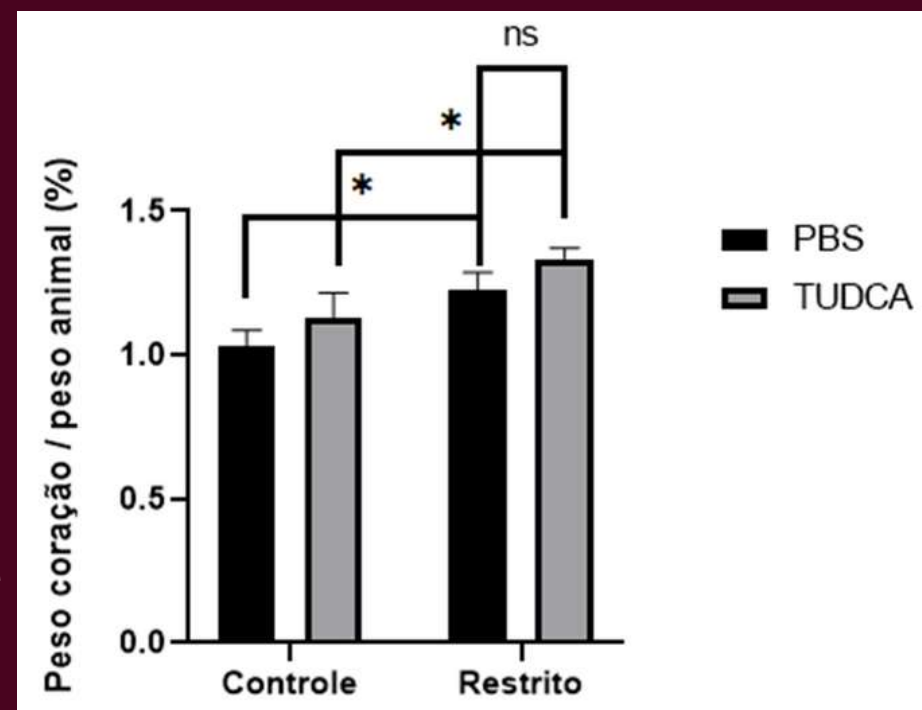


Figura 4 - Gráfico demonstrando a relação entre peso do coração / peso animal nos respectivos grupos. Os valores estão expressos como média \pm erro padrão da média. ($p < 0,05$, Tukey teste).

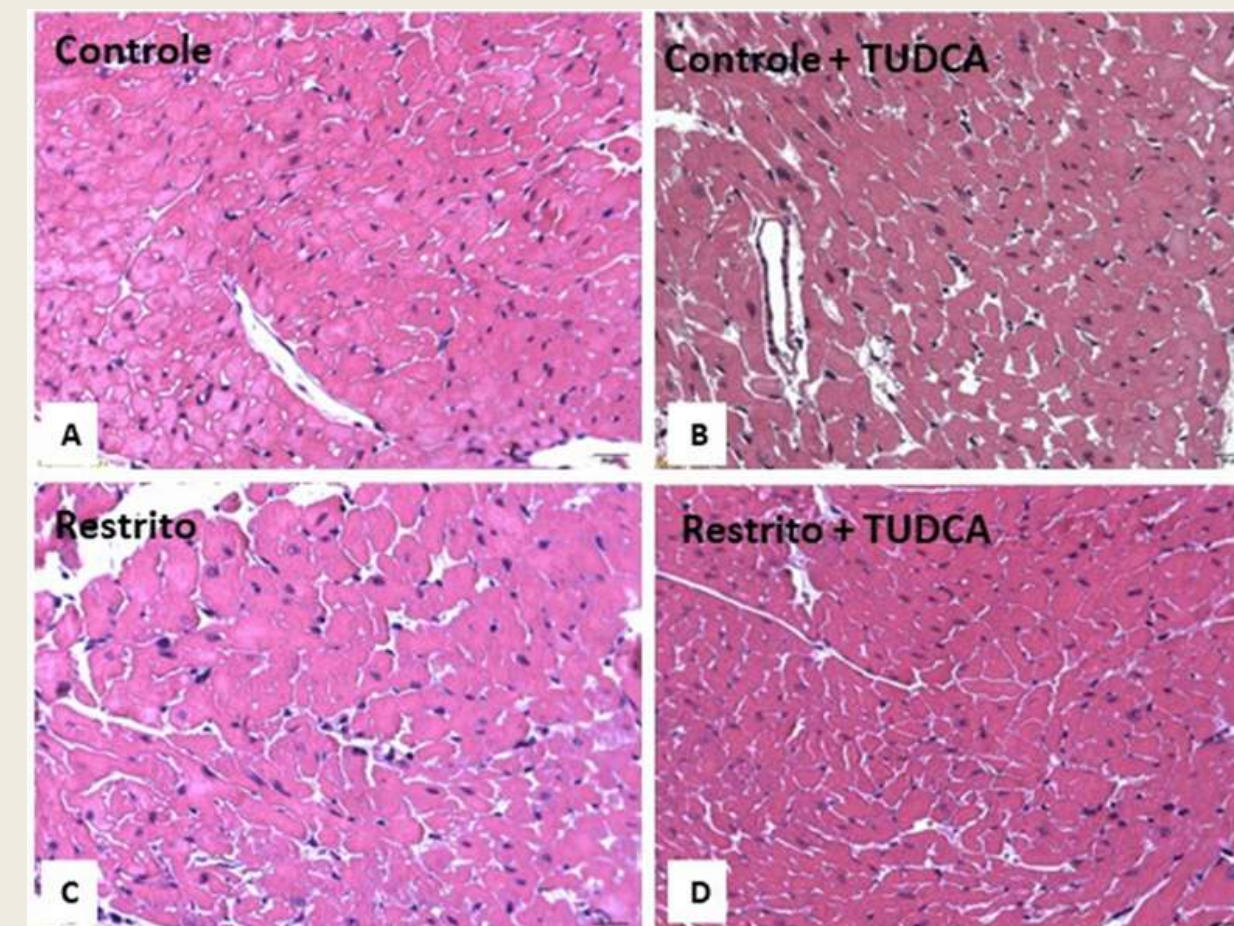


Figura 5 - Fotomicrografia corada com hematoxilina/eosina do ventrículo esquerdo mostrando a área dos cardiomiócitos. (200x). Fonte: Autores.

Resultados

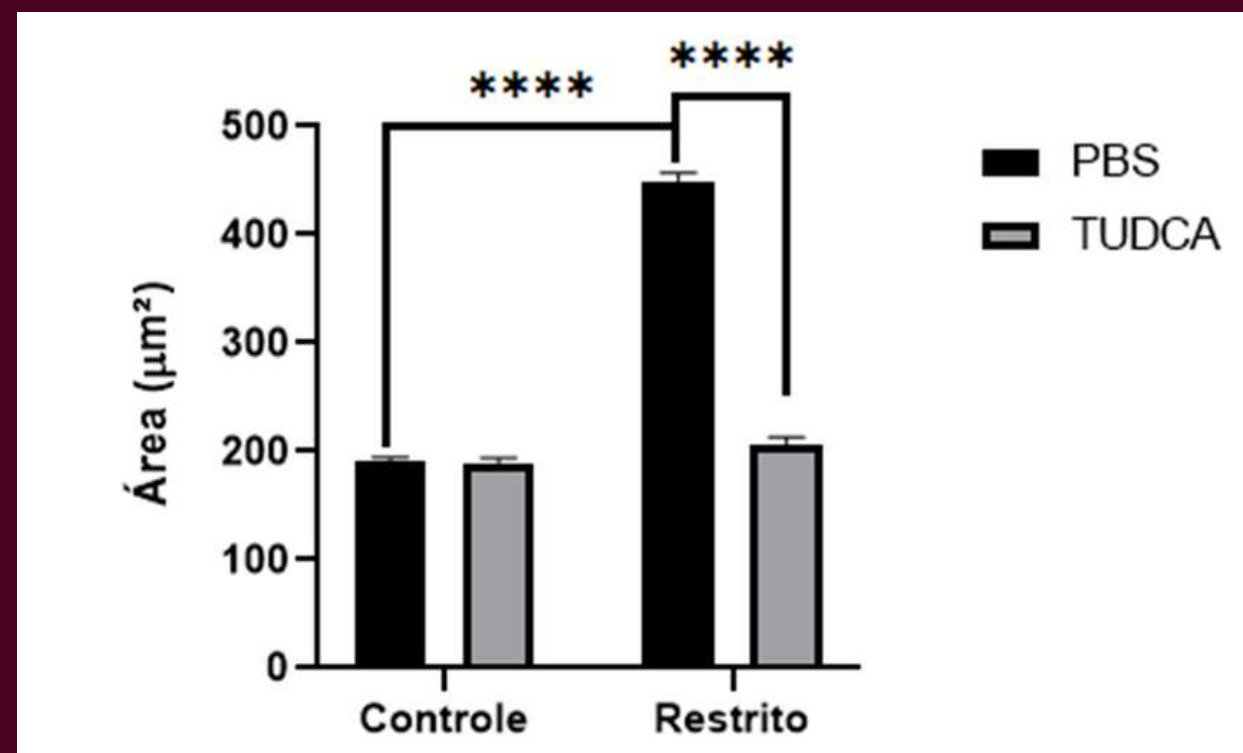


Figura 6 – Gráfico demonstrando a comparação da área celular entre os grupos estudados. Os valores estão expressos como média \pm erro padrão da média. ($p < 0,05$, Tukey teste).

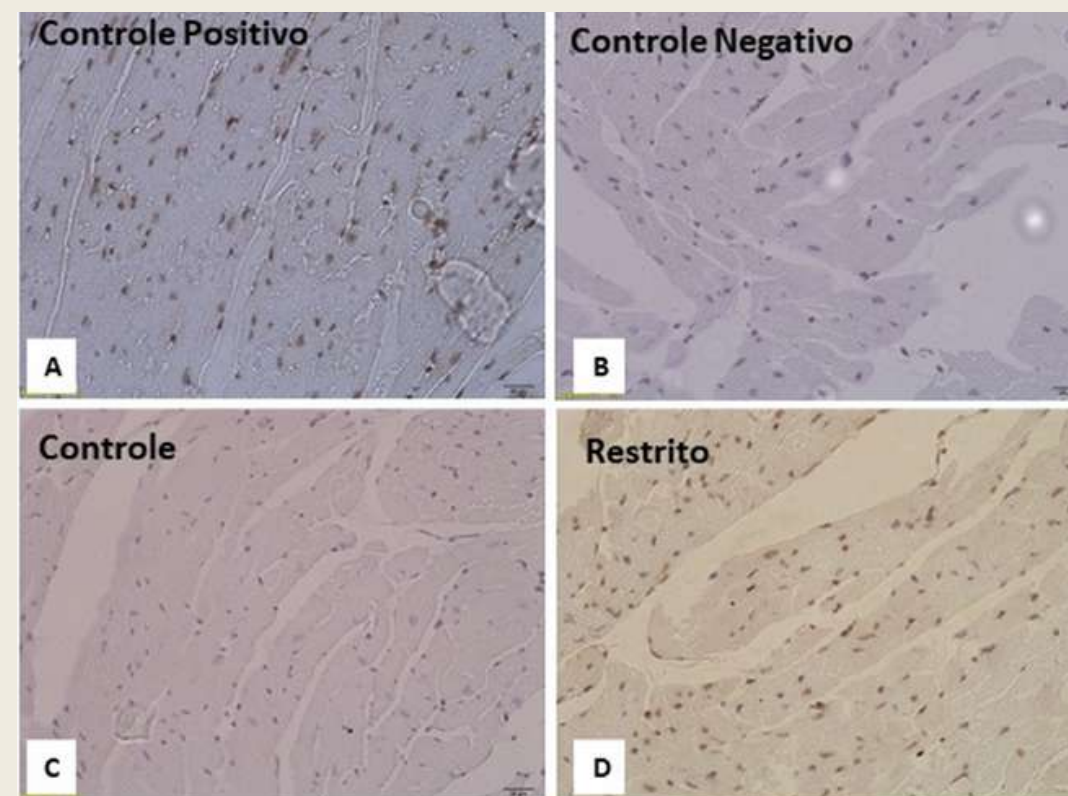


Figura 7 – Fotomicrografia de lâminas histológicas do teste de TUNEL. Fonte: Autores.

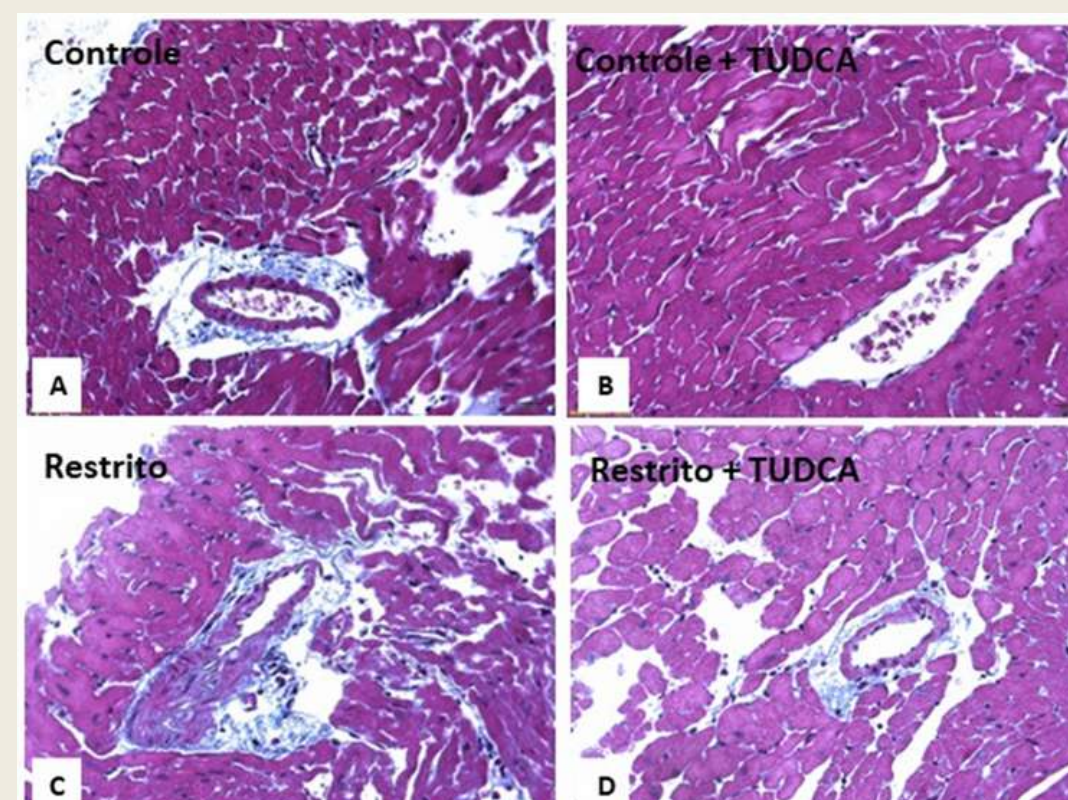
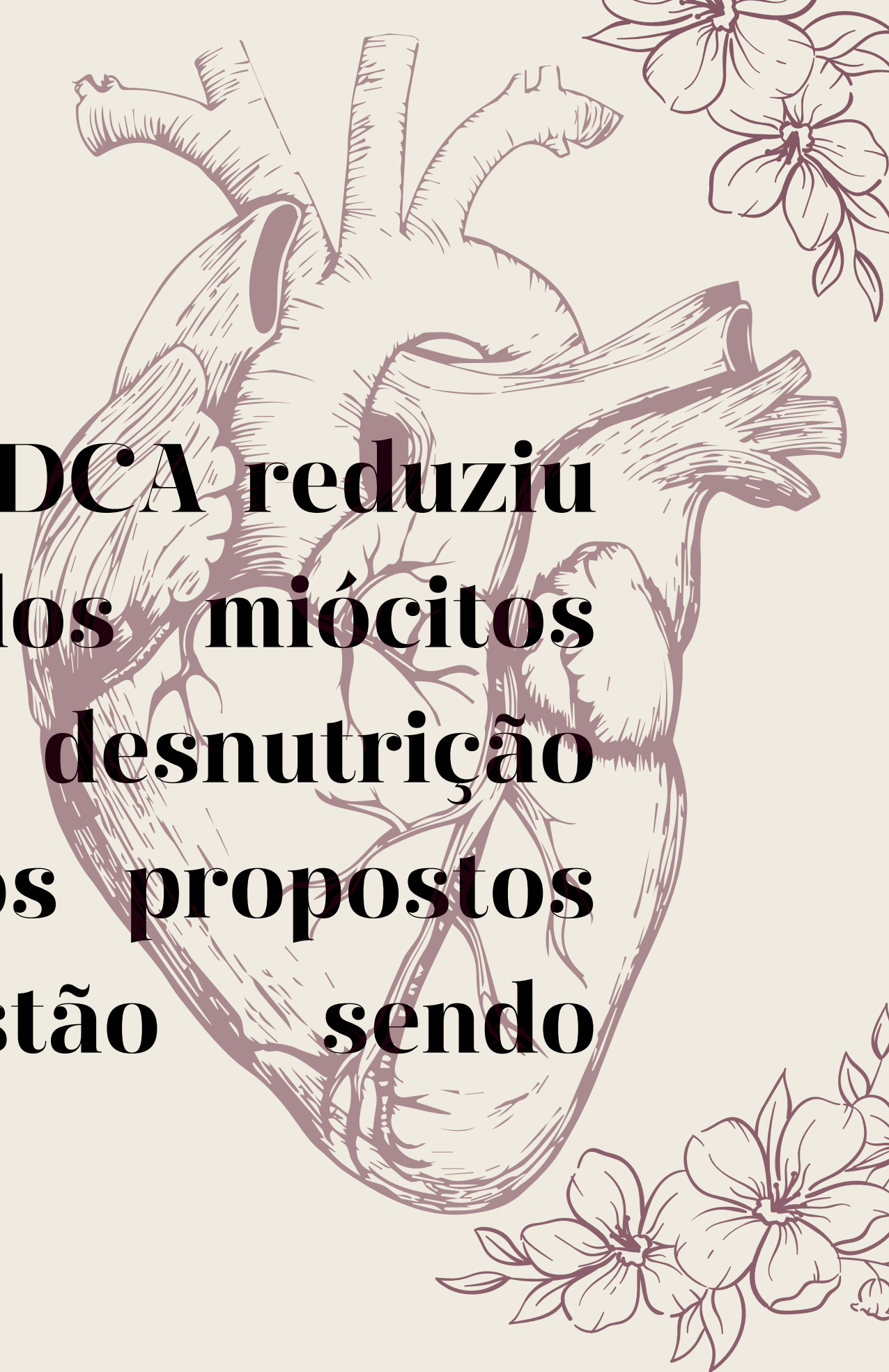


Figura 8 – Fotomicrografia corada com Tricrômico de Masson mostrando a distribuição do colágeno intersticial (marcado em azul) no miocárdio ventricular esquerdo dos camundongos. (200x). Fonte: Autores.

Conclusão

O estudo demonstrou que o TUDCA reduziu o processo de hipertrofia dos miócitos cardíacos decorrentes da desnutrição proteica. Os demais resultados propostos nesta pesquisa ainda estão sendo realizados.

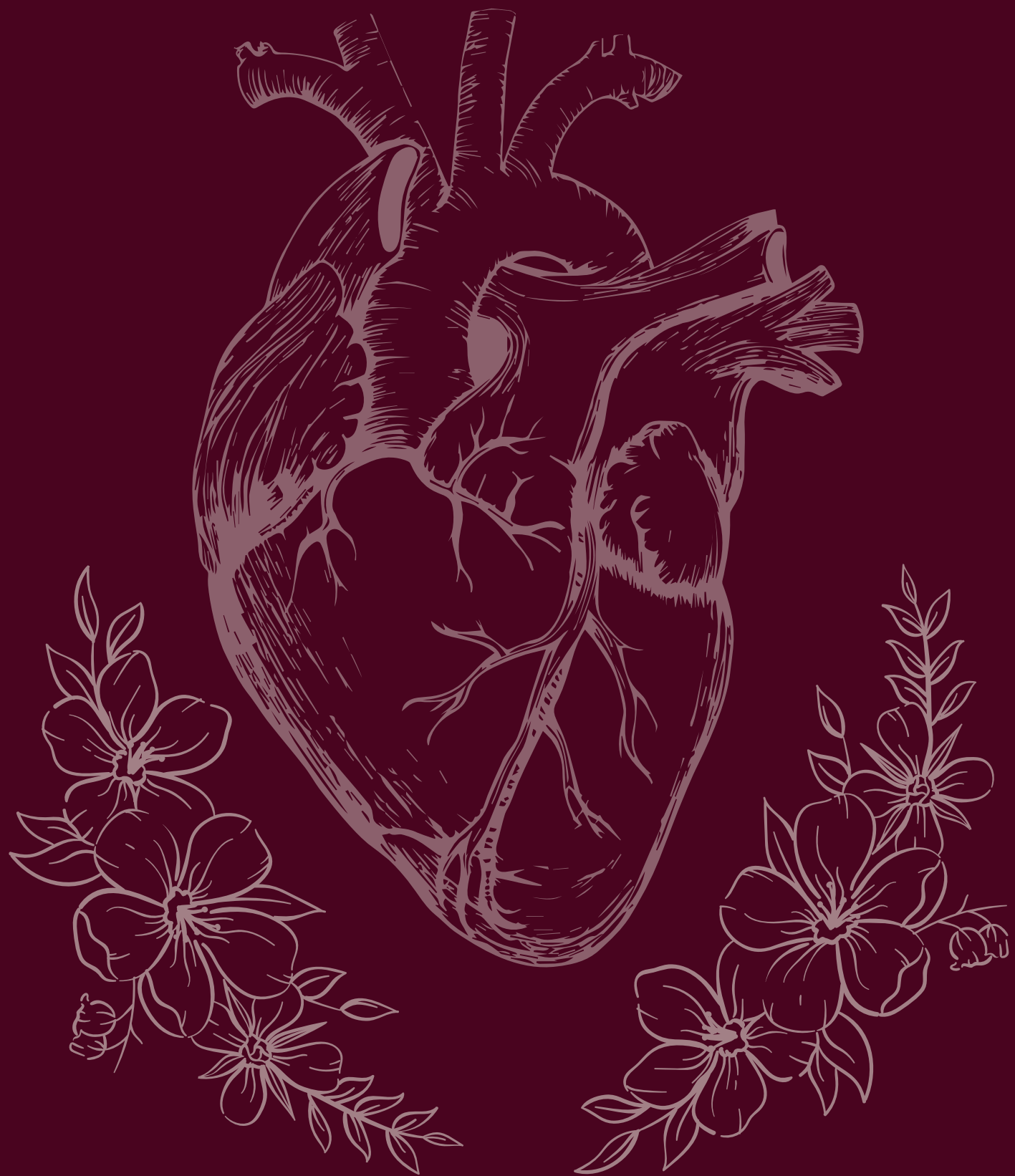




Referências Bibliográficas

- 1- Grover Z, EE LC. Protein energy malnutrition. *Pediatr Clin North Am.* 2009; 56(5):1055-68.
- 2- Slater-Jefferies JL, Lillycrop KA, Townsend PA, Torrens C, Hoile SP, et al. Feeding a protein-restricted diet during pregnancy induces altered epigenetic regulation of peroxisomal proliferator-activated receptor- α in the heart of the offspring. *J Dev Orig Health Dis.* 2011;2(2):250-5.
- 3- Bhutta ZA, Berkley JA, Bandsma RHJ, Kerac M, Trehan I . et al. Severe childhood malnutrition. *Nat Rev Dis Primers.*2017; 3:17067.
- 4- Tappia PS, Guzman C, Dunn L, Aroutiounova N. Adverse cardiac remodeling due to maternal low protein diet is associated with alterations in expression of genes regulating glucose metabolism. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(2):130-5.
- 5 -Araki K, Nagata K. Protein folding and quality control in the ER. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3(11):007526.
- 6- Turdi, S.; Hu, N., Ren, J. Tauroursodeoxycholic Acid Mitigates High Fat Diet-Induced Cardiomyocyte Contractile and Intracellular Ca²⁺ Anomalies. *Plos One*, 8(5), e63615.





Obrigada!