

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO HIDROGEL DE FTALOCIANINA ALUMÍNIO HIDRÓXIDO – AIPcOH – SOBRE O METABOLISMO HEPÁTICO DA GLICOSE EM CAMUNDONGOS SWISS DIABÉTICOS TIPO 1.

Ana Luiza Balani Rando (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Vilma Aparecida Ferreira de Godoi (Orientador), Maria Montserrat Diaz Pedrosa (Co-orientador)
e-mail: analubaalani@gmail.com

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Biológicas / Maringá,
PR

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS II – Fisiologia Endócrina

Palavras-chave: terapia fotodinâmica, ftalocianina, diabetes tipo 1.

Resumo:

A ftalocianina (FTALO) é uma molécula fotossensibilizadora, utilizada na terapia fotodinâmica (TFD), que gera espécies citotóxicas quando ativada pela luz, e eficiente no tratamento de lesões cutâneas causadas pelo Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1). Por outro lado, é descrito na literatura que as vias hepáticas responsáveis pela homeostase glicêmica, são profundamente afetadas no DM1. Apesar da administração da FTALO ser tópica ou subcutânea, essas moléculas são absorvidas e podem ter efeitos hepáticos. Porém, não há relatos na literatura dos efeitos da FTALO sobre os parâmetros metabólicos do fígado. Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito de diferentes doses de FTALO, na ausência de luz, sobre a produção hepática de glicose em fígados perfundidos de camundongos DM1 experimental. Os resultados revelaram que a FTALO altera o metabolismo hepático de glicose, mesmo sem o estímulo luminoso. De forma importante, a menor dose de FTALO testada reduziu a liberação hepática de glicose na ausência de luz.

Introdução

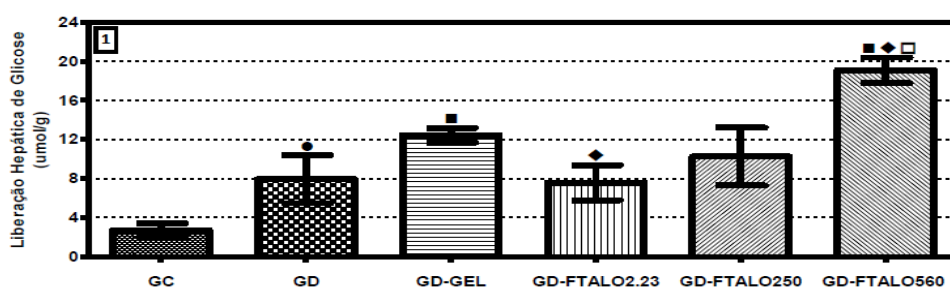
A terapia fotodinâmica (TFD) consiste na ativação de um fotossensibilizador por luz, gerando espécies citotóxicas (KARIMINEZHAD *et al*, 2015; GILABERTE *et al*, 2006). Vem sendo amplamente utilizada no tratamento de diversos quadros clínicos relevantes (SINGH *et al*, 2015), entre eles as lesões cutâneas causadas pelo Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1). Neste contexto, destaca-se a classe das ftalocianinas. Apesar da administração de ftalocianinas ser tópica ou subcutânea, essas moléculas são absorvidas e podem ter efeitos que independam do estímulo luminoso, inclusive sobre o fígado. O principal órgão envolvido na homeostase metabólica corporal é o

fígado (MORRAL, 2003) cujas vias glicorregulatórias são afetadas no DM1. No entanto, não há relatos na literatura sobre os efeitos das ftalocianinas e do hidrogel sobre os parâmetros metabólicos do fígado em modelos experimentais animais *in vivo*. Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito do hidrogel (matriz copolimérica nanoestruturada de Pluronic e Carbopol) isolado ou combinado com ftalocianina alumínio hidróxido, injetados por via subcutânea e na ausência de iluminação, sobre a produção hepática de glicose de camundongos Swiss DM1 submetidos ao jejum noturno, pela técnica de perfusão de fígado *in situ*.

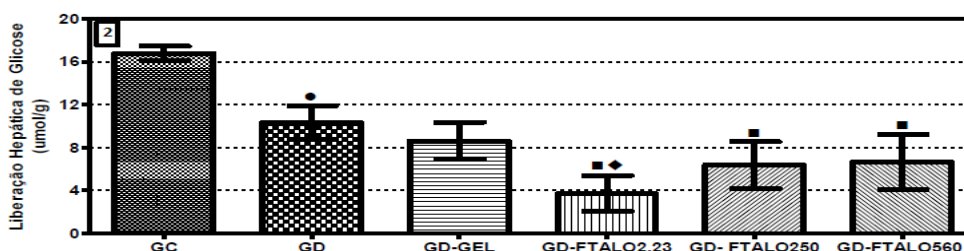
Materiais e métodos

Foram utilizados 48 camundongos machos adultos da linhagem Swiss (22 dias/22 gramas) que receberam ração padronizada e água *ad libitum*. Todos os procedimentos foram aprovados pela CEUA/UEM (4191310117). Foram realizados experimentos de perfusão hepática com 6 grupos de animais: GC (não diabético), GD (diabético), GD-GEL (diabético tratado com hidrogel), GD-FTALO2.23 (diabético tratado com hidrogel + ftalocianina 2,23 µg/mL), GD-FTALO250 (diabético tratado com hidrogel + ftalocianina 250 µg/mL) e GD-FTALO560 (diabético tratado com hidrogel + ftalocianina 560 µg/mL). O hidrogel puro ou combinado à ftalocianina (ou salina nos grupos GC e GD), foi injetado em dose única, na região subcutânea do dorso do pescoço, num volume de 100 µL, no quinto dia após a constatação do estado diabético do animal (injeção intraperitoneal de aloxana, 180 mg/kg de peso corporal, dissolvida em tampão citrato/pH 4,5). A perfusão de fígado, iniciada às 8:00, foi realizada em animais sob jejum noturno (15h), seis dias após a aplicação subcutânea dos compostos.

Resultados e Discussão



1A



1B

Figura 1: (1A) Área sob a curva (AUC) da liberação hepática de glicose no período basal (ausência de precursores de glicose) de camundongos Swiss sob jejum noturno de 15 horas. **(1B)** Área sob a curva (AUC) da liberação hepática estimulada de glicose (glicerol + lactato, 4mM), de camundongos Swiss sob jejum noturno de 15 horas. $p < 0,05$: ● GD vs GC; ■ Grupos Diabéticos tratados vs GD; ◆ Grupos Diabéticos com ftalocianinas vs GD-GEL; • Grupos Diabéticos com ftalocianinas vs GD-Ftalo2.23.

Nenhum dos tratamentos modificou a glicemia no estado alimentado ou de jejum dos animais, que ficou em torno de 450 mg/dL para todos os grupos. Os resultados da perfusão hepática demonstraram que o hidrogel não é um composto inerte e as doses de ftalocianinas testadas, mesmo na ausência de estímulo luminoso, modificaram o metabolismo hepático de glicose. O aumento da liberação hepática basal de glicose (Figura 1A) promovida pelo DM1, resultado do aumento na taxa de glicogenólise, foi perigosamente maior na presença do hidrogel e da FTALO 560 $\mu\text{g/mL}$. Quando há estímulo gliconeogênico hepático (Figura 1B), não há alteração além da promovida pelo diabetes. No entanto, a FTALO 2.23 $\mu\text{g/mL}$ não aumentou a taxa basal da glicogenólise além do aumento já produzido pelo DM1 e reduziu a gliconeogênese hepática, ou seja, parece não contribuir com o aumento da glicemia do DM1, um efeito importante cujos mecanismos necessitam de novos estudos.

Conclusões

Além do efeito direto da ftalocianina, quando iluminada, sobre a cicatrização de feridas cutâneas em DM1, foi observado neste trabalho, que a ftalocianina 2.23 $\mu\text{g/mL}$, na ausência de luz, reduziu a produção hepática de glicose em modelos experimentais animais de DM1. Dessa forma, o fato da ftalocianina e o veículo utilizado para sua administração modificar o metabolismo hepático na ausência de luz, informa que estes compostos não são inertes. No entanto, a aplicabilidade desses resultados necessita de novos estudos.

Agradecimentos

Ao programa CNPq/PIBIC e à Fundação Araucária pelo financiamento do projeto de pesquisa e aos membros do Laboratório de Fisiologia/DFS da UEM pelo apoio durante a execução do trabalho.

Referências

GILABERTE, Y.; GUILLÉN, C.S.; HERAS, M.E.; RODRÍGUEZ, R.R.; LORENTE, M.F.; ANDRADE, C.B.; RODRÍGUEZ, S.G.; BARONA, G.C. Terapia fotodinâmica em dermatologia. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v.87, n.2, p.83-102, 2006.

KARIMINEZHAD, H.; HABIBI, M.; MIRZABABAYI, N. Nanosized ZSM-5 will improve photodynamic therapy using methylene blue. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v.148, p.107-112, 2015.

MORRAL, N. Novel target sand therapeutic strategies for type 2 diabetes. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v.14, p.169–175, 2003.

SINGH, S.; AGGARWAL, A.; BHUPATHIRAJU, N.V.S.D.; ARIANNA, G.; TIWARI, K.; DRAIN, C.M. Glycosylated porphyrins, phthalocyanines, and other porphyrinoids for diagnostics and therapeutics. **Chemical Reviews**, 115, 10261-10306, 2015.