

ESTUDO DOS IMPACTOS DA SUPEREXPRESSION DA APOLIPOPROTEÍNA CIII HUMANA NA MORFOFISIOLOGIA PROSTÁTICA DE CAMUNDONGOS C57BL/6 MACHOS.

Myllena Borges Miguel (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Mikaelly Kiemi Murai, Jairo Augusto Berti, Jaqueline de Carvalho Rinaldi, Gessilda de Alcantara Nogueira de Melo (Orientadora), e-mail: myllena@gmail.com

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Biológicas e da Saúde/
Maringá, PR.

Área e sub-área do conhecimento conforme tabela do [CNPq/CAPES](#): Ciências Biológicas II - Morfologia (Histologia)

Palavras-chave: dislipidemia, próstata, histologia.

Resumo:

A próstata contribui com 30-40% da produção de líquido seminal, por isso tem papel importante na viabilidade espermática e fertilidade. Alterações na expressão de apolipoproteínas podem influenciar a morfofisiologia prostática. O objetivo deste projeto foi investigar os impactos da superexpressão da Apo-CIII na morfologia prostática. Foram utilizados 24 camundongos machos distribuídos em 2 grupos (24): grupo controle ou não-transgênico (NT), e grupo transgênico (T) com superexpressão da Apo-CIII humana (CEUA/UEM n^o6558180517). Após 6 e 12 meses, os animais foram submetidos a eutanásia, e tiveram os complexos urogenitais dissecados, pesados e processados para análise histológica. Não houve diferença no peso dos animais ou dos órgãos estudados. Houve uma redução na altura epitelial de T12 em relação à NT12. Quanto a análise de matriz extracelular, foi evidenciado uma redução de fibras colágenas I em T12 em relação à T6 e menor quantidade de fibras elásticas em T12 em relação à NT12. Além disso, a contagem de mastócitos não apresentou diferença significativa, a área dos núcleos dos neurônios de T6 apresentou um tamanho maior em relação à NT6, e os núcleos diminuíram de tamanho no grupo T12 em relação à T6 e NT12, enquanto os citoplasmas de NT12 e T12 aumentaram em relação aos outros. Portanto, este trabalho sugere que a superexpressão da Apo-CIII impacta a morfologia prostática, mas os mecanismos envolvidos ainda precisam ser investigados.

Introdução

As apolipoproteínas (Apo) são encontradas associadas à lipoproteínas para a movimentação e troca de lipídios, como o colesterol, ou outras partículas. A ApoC-III, majoritariamente sintetizada no fígado e em menor quantidade no intestino, inibe a lipólise de lipoproteínas, como os quilomícrons, VLDL, IDL, LDL e HDL, no período de jejum, ao impedir a interação destas com os receptores de lipoproteínas de baixa

densidade (LDLR) e as proteínas “1” relacionadas ao LDLR (LRP1) (KORN, 1995; GORDTS *et al.*, 2016; KAWAKAMI, YOSHIDA, 2009). Geralmente, alterações nessa apolipoproteína estão relacionadas à hipertriglicemia, uma doença associada à obesidade, aterosclerose, resistência à insulina e intolerância a glicose (GINSBERG *et al.*, 2011; RAPOSO *et al.*, 2015; MOZAFFARIAN, 2016). Segundo ROSA *et al.* (2005), a hipertriglicemia e dislipidemias afetam os órgãos com o acúmulo da gordura visceral. Além disso, a infertilidade também pode estar associada à redução dos níveis de FSH, LH e, conseqüentemente, testosterona (BAYNES, DOMINICZAK, 2005; SURESH *et al.*, 2011). Assim, considerando que a próstata é um órgão dependente de andrógenos, que sua secreção influencia a qualidade espermática, e que dislipidemias e obesidade são fatores associados à subfertilidade masculina (NGUYEN *et al.*, 2007), torna-se relevante investigar os efeitos da hipertriglicemia, ativada pela superexpressão da apolipoproteína CIII humana, em próstatas de camundongos.

Materiais e Métodos

Foram utilizados 24 camundongos machos (linhagem C57BL/6), do Biotério do Departamento de Fisiologia da Universidade Estadual de Maringá (CEUA/UEM nº06558180517), divididos em um grupo controle (NT, n=12) e um grupo transgênico com a superexpressão da ApoC-III (T, n=12). Após 6 meses de vida, metade dos animais de cada grupo foram eutanasiados, gerando os grupos NT6 (n=6) e T6 (n=6); depois de 12 meses a outra metade também foi submetida a eutanásia, adicionado os grupos NT12 (n=6) e T12 (n=6). Após a coleta e pesagem dos corpos e complexos urogenitais dos animais, os complexos passaram por procedimentos histológicos para a realização das seguintes colorações: hematoxilina-eosina (morfometria da altura epitelial e do compartimento glandular); azul de toluidina (contagem de mastócitos e análise de neurônios); picrossirius red (mensuração das fibras colágenas); e fucsina-resorcina (mensuração das fibras elásticas). Ao final das colorações, as lâminas foram analisadas no software Image ProPlus® após a captura das imagens em um microscópio óptico.

Resultados e Discussão

Após as análises, foi observado que o peso dos animais e órgãos dos diferentes grupos não apresentaram diferenças relevantes. O grupo transgênico de 12 meses (T12) apresentou uma altura epitelial reduzida em relação à NT12, foi observado uma maior expressão de fibras colágenas I em T12 em relação à T6 e menor quantidade de fibras elásticas em T12 em relação à NT12. Com o uso do método de *Weibel* foi observado uma diminuição do lúmen de T6 em comparação com T12. Além disso, a contagem de mastócitos não apresentou diferença significativa, a área dos núcleos dos neurônios de T6 apresentou um tamanho maior em relação à NT6, entretanto, os núcleos diminuíram de tamanho no grupo T12 em relação à T6 e NT12, enquanto a área do citoplasma dos neurônios de NT12 e T12 aumentaram em relação aos grupos anteriores (NT6 e T6). Estudos acerca de

mudanças na estrutura ou expressão da ApoC-III são realizados para avaliar os possíveis impactos na saúde de um indivíduo, especialmente quando a mesma influência na desativação da coleta de lipídios por lipoproteínas. Tais alterações são fatores de predisposição à obesidade, que atualmente é um problema de saúde pública mundial. Sabe-se que a obesidade altera os níveis de hormônios esteroides, influenciando o desenvolvimento de alterações reprodutivas bem como lesões tanto em humanos como em modelos experimentais (MASKO et al., 2013; ALLOT et al., 2015; YONG FAN et al., 2015). Esses dados corroboram com os resultados encontrados na realização deste projeto experimental onde houve alterações na próstata de camundongos transgênicos em relação aos controles.

Conclusões

Os resultados encontrados com a realização deste estudo demonstram que a superexpressão da APO-CIII impacta na altura epitelial, na proporção dos compartimentos prostáticos, bem como na deposição de fibras colágenas e elásticas, sugerindo que o contexto de hipertrigliceridemia impacta a morfologia prostática.

Agradecimentos

Agradecimentos à Fundação Araucária, CNPq e UEM, que proporcionaram uma bolsa de iniciação para este projeto, à Professora Dra. Jaqueline de Carvalho Rinaldi, Mikaelly Kiemy Murai e Julia Calvi Mori, por me apresentarem este trabalho e me apoiarem durante a sua realização.

Referências

ALLOT, E.H.; HURSTING, S.D. Obesity and cancer: mechanistic insights from transdisciplinary studies. **Endocr Relat Cancer**, 22(6):R365-86, 2015.

BAYNES, J. W.; DOMINICZAK, M. H. **Bioquímica médica**. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. 716p.

GINSBERG, H.N.; BROWN, W.V.; Apolipoprotein CIII: 42 years old and even more interesting. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 31(3):471-3, 2011.

GORDTS, P. L. M., et al. ApoC-III inhibits clearance of triglyceride-rich lipoproteins through LDL family receptors. **The Journal of clinical investigation**, v. 126, n. 8, p. 2855-2866, 2016.

KAWAKAMI, A.; YOSHIDA, M. Apolipoprotein CIII links dyslipidemia with atherosclerosis. **Journal of atherosclerosis and thrombosis**, v. 16, n. 1, p. 6-11, 2009.

KORN, E. D. Clearing factor, a heparin-activated lipoprotein lipase: I. Isolation and characterization of the enzyme from normal rat heart. **Journal of Biological Chemistry**, v. 215, n. 1, p. 1-14, 1955.

MASKO, E.M.; ALLOT, E.H.; FREEDLAND, S.J. The Relationship Between Nutrition and Prostate Cancer: Is More Always Better? **Eur Urol.** 63(5):810–820, 2013.

MOZAFFARIAN, D., et al. Executive Summary:Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**, 133(4):447-54, 2016.

NGUYEN, R. H. N., et al. Men's body mass index and infertility. **Human Reproduction**, v. 22, n. 9, p. 2488-2493, 2007.

RAPOSO, H.F., et al. Apolipoprotein CIII overexpression exacerbates diet-induced obesity due to adipose tissue higher exogenous lipid uptake and retention and lower lipolysis rates. **Nutrition & Metabolism**,12:61, 2015.

ROSA, E. C.; ZANELLA, M. T.; RIBEIRO, A. B.; JUNIOR, O. K. Obesidade Visceral, Hipertensão Arterial e Risco Cárdio-Renal: Uma Revisão. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49, n. 2, p. 196, 2005.

SURESH, P. S.; RAJAN, T.; TSUTSUMI, R. New targets for old hormones: inhibins clinical role revisited. **Endocrine journal**, v. 58, n. 4, p. 223-235, 2011.

FAN Y., et al. Diet-Induced Obesity in Male C57BL/6 Mice Decreases Fertility as a Consequence of Disrupted Blood-Testis Barrier. **PLoS One**, 10(4):e0120775, 2015.