

EFEITO DA SUPEREXPRESSION DA APOCIII HUMANA E DE 8 SEMANAS DE TREINAMENTO AERÓBICO NO CONSUMO DE OXIGÊNIO EM CAMUNDONGOS TRANSGÊNICOS

Talles Vinícios Goveia dos Santos (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Edgar Dragoneti Rossi Benedito (PIBIC/FA) Jairo Augusto Berti (Orientador), e-mail: tallesv673@gmail.com

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

FISIOLOGIA/FISIOLOGIA DO ESFORÇO

Palavras-chave: Fisiologia, Metabolismo, Dislipidemias.

Resumo:

As dislipidemias são caracterizadas por disfunções metabólicas que resultam em alterações plasmáticas de triglicerídeos (TG), colesterol e ácidos graxos livres. A hipertrigliceridemia pode induzir a doenças metabólicas, hepáticas e cardiovasculares que causam invalidez ou morte. Estando associada a alterações genéticas, diabetes, obesidade e por uso indiscriminado de medicamentos. O treinamento físico altera o metabolismo dos triglicerídeos e glicose, podendo ser utilizado para diminuir os efeitos degenerativos das dislipidemias, além disso, pode alterar o VO_2 e a condição física dos treinados. O estudo consistiu em um treinamento de 8 semanas de exercício aeróbico em esteira. Foram utilizados 36 camundongos (C57BL/6) machos transgênicos, hipertrigliceridêmicos por superexpressão da apolipoproteína CIII humana (apoCIII-tgn) e seus controles não transgênicos (NTG). Os mesmos foram divididos em 4 grupos: 18 apoCIII-tgn e 18 NTG. Destes, 10 de cada grupo foram treinados em esteira ergométrica (apoCIII-tgn EX; NTG EX) e o restante dos animais (8 apoCIII-tgn Sed e 8 NTG Sed) se mantiveram como grupo sem exercício. Com o treinamento, os animais dislipidêmicos apresentaram uma menor concentração de TG e Colesterol plasmáticos. Além disso, o consumo de oxigênio dos animais treinados mostrou-se maior que o dos animais sedentários, evidenciando o efeito positivo do treinamento. No entanto, o grupo apoCIII-tgn Sed, apresentou maior consumo de oxigênio comparado ao NTG Sed e um maior $VO_{2\text{pico}}$ que os animais treinados. Concluímos que o treinamento aumentou o consumo de oxigênio dos animais. E o grupo apoCIII-tgn Sed apresentou maior consumo de oxigênio do que o grupo NTG Sed.

Introdução

As dislipidemias podem ser caracterizadas por alterações nos níveis circulantes de colesterol, triglicerídeos (TG) e ácidos graxos livres (AGL). Essas alterações dislipidêmicas podem surgir por diferentes fatores, genéticos, obesidade, diabetes e até pelo uso indiscriminado de medicamentos.

Para estudarmos o efeito da hipertrigliceridemia no VO_2 utilizamos camundongos transgênicos que superexpressam o gene da apolipoproteína CIII (apoCIII-tgn) os quais se tornam hipertrigliceridêmicos, com altas concentrações de VLDL, colesterol e AGL. Em uma revisão realizada por Wang e Xu (2017) constatou-se que o exercício aeróbico é um agente redutor dos níveis de TG e colesterol em modelos dislipidêmicos. Considerando a predominância da fosforilação oxidativa e beta oxidação em exercícios de longa duração e o clássico efeito do treinamento físico no consumo de oxigênio (VO_2) estudamos o efeito de 8 semanas de treinamento aeróbico no VO_2 , em camundongos transgênicos, hipertrigliceridêmicos por superexpressão da apoCIII humana.

Materiais e Métodos

Foram utilizados como modelo de hipertrigliceridemia primária 36 camundongos (C57BL/6), machos com 12 meses idade, divididos em dois grupos: 18 apoCIII-tgn e 18 NTG. Destes, 10 de cada grupo foram treinados em esteira ergométrica (apoCIII-tgn EX; NTG EX) e o restante dos animais (8 apoCIII-tgn Sed e 8 NTG Sed) se mantiveram como grupo controle sem treinamento.

Os animais foram genotipados pela trigliceridemia, considerando-se transgênicos os com TG > 300mg/dL. Após o período de treinamento os animais foram anestesiados, exanguinados e eutanasiados para análises bioquímicas e teciduais, seguindo protocolo aprovado pela Comissão Interna de Biossegurança – CTNBio nº 819/2013 e Comitê de Ética no Uso de Animais em Experimentação – CEAE nº 020/2013 da Universidade Estadual de Maringá.

Antes do teste ergoespirométrico os animais fizeram uma adaptação de 7 dias na esteira. Os treinos foram realizados após as 16 horas, segunda, quarta e sexta-feira, com duração de 44 minutos. A velocidade do treinamento foi determinada individualmente para cada animal a partir do $VO_{2\text{pico}}$. As sessões de treinamento foram realizadas em esteira própria para roedores de pequeno porte.

Resultados e Discussão

Tabela 1 – Dosagens bioquímicas de triglicérideo, colesterol e glicose plasmática dos grupos apoCIII-tgn EX; apoCIII-tgn Sed; NTG EX; NTG Sed

	NTG Sed	NTG EX	apoCIII-tgn Sed	apoCIII-tgn EX
Massa (g)	25,9 ± 1,1	26,1 ± 0,3	26,5 ± 2,1	25,2 ± 2,3
Triglicérideo (mg/dL)	67,4 ± 14,3	61,5 ± 9,8	562,4 ± 163,4***	362,4 ± 58,4*
Colesterol (mg/dL)	164 ± 44,1	173,8 ± 41,6	248,4 ± 35,8*a	166,8 ± 57,5 *
Glicemia (mg/dL)	87,8 ± 9,3	82 ± 11	90,5 ± 12,8	96 ± 10,4

Média ± desvio padrão. ANOVA Two-way e pós teste de Tukey. *= $p < 0,05$ vs apoCIII-tgn Sed; ***= $p < 0,0001$ vs NTG Sed; *a= $p < 0,05$ vs NTG Sed.

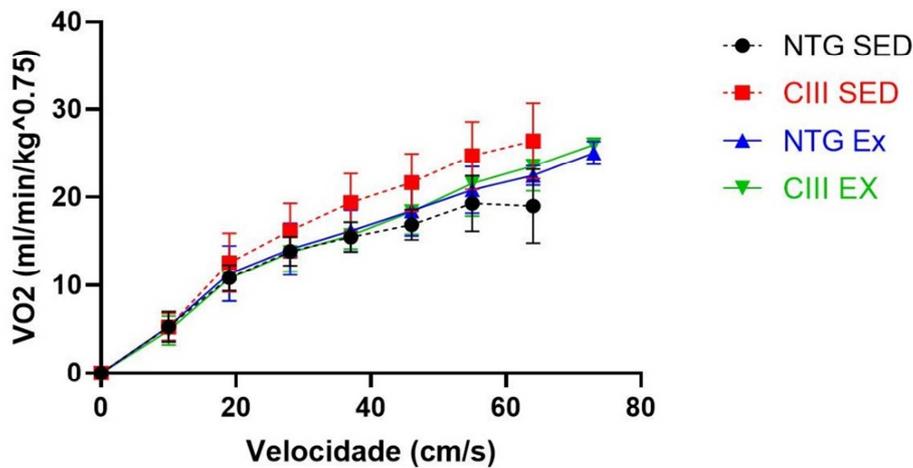


Figura 1 – Curva de VO_2 dos grupos NTG e apoCIII-tgn com e sem treinamento. Média \pm desvio padrão. Anova two-way com pós teste de Tukey.

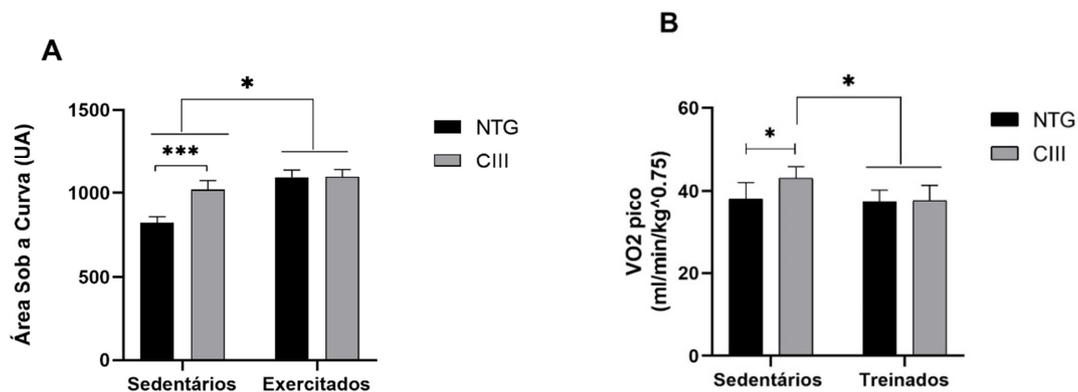


Figura 2 – Área sob a Curva do VO_2 e VO_{2pico} no teste de esforço dos grupos NTG e CIII com e sem treinamento. **Figura A.** Área sob a curva do consumo de oxigênio no teste de esforço. **Figura B.** VO_2 pico no teste de esforço. Dados expressos em Média \pm desvio padrão. Anova Two-Way com pós teste de tukey. *** = $p < 0,0001$.

A tabela 1 mostra o perfil morfológico e bioquímico dos animais, assim como o efeito do treinamento no metabolismo. Os resultados bioquímicos indicam quantidades elevadas de triglicerídeo e colesterol plasmático nos animais transgênicos, confirmando o seu genótipo (Aalto-Setälä *et al.* 1990). Observamos também que o treinamento diminuiu as concentrações destes lipídios.

Analisando a cinética do VO_2 de ambos os grupos (Figura 1), identificamos que o grupo apoCIII-tgn Sed apresentou um maior consumo durante todo o teste, mas os animais treinados tiveram um consumo menor atingindo uma duração maior de corrida. A área sobre a curva durante o teste de esforço (Figura 2A) mostrou que os animais treinados tiveram um maior VO_2 que os animais sedentários no teste de esforço, evidenciando o efeito do treinamento em aprimorar o metabolismo desses animais. Enquanto isso, o grupo apoCIII-tgn Sed teve VO_2 maior que os animais

NTG Sed ($p < 0,0001$), mostrando que para uma mesma taxa de esforço a dislipidemia dos transgênicos afetou sua produção de trabalho. Uma possível causa desse maior consumo de oxigênio pode estar atrelada à maior disposição de AGL na corrente sanguínea e predominância da beta oxidação neste nível de esforço.

Analisando o $VO_{2\text{pico}}$ (Figura 2B), identificamos que o grupo apoCIII-tgn Sed apresentou um consumo de oxigênio maior que o grupo NTG Sed, evidenciando o efeito da dislipidemia por superexpressão da apoCIII e maior VO_2 em ambos os grupos treinados, apoCIII-tgn EX ($p = 0,002$) e NTG EX ($p = 0,01$) demonstrando o efeito esperado do treinamento.

Conclusão

Concluimos que: as 8 semanas de treinamento diminuiu as concentrações plasmáticas de TG e colesterol dos grupos transgênicos; aumentou o consumo de oxigênio de ambos os grupos treinados; que a dislipidemia pela superexpressão apoCIII humana promove aumento no $VO_{2\text{pico}}$;

Agradecimentos

Agradecemos A Universidade Estadual de Maringá, ao Departamento de Ciências Fisiológicas, à Fundação Araucária pelo incentivo ao processo de iniciação científica oferecida pelo programa, à Profa. Dra. Helena Coutinho Franco de Oliveira pelo fornecimento das matrizes de transgênicos e ao Prof. Paulo Cezar Freitas Mathias pela esteira e ergoespirômetro.

Referências

- AALTO-SETALA, K. et al. Mechanism of hypertriglyceridemia in human apolipoprotein (apo) CIII transgenic mice. Diminished very low-density lipoprotein fractional catabolic rate associated with increased apoCIII and reduced apo E on the particles. **The Journal of Clinical Investigation**. v. 90, n. 5, p.1889-1900, 1992.
- WANG, Y.; XU, D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. **Lipids in Health and Disease**. v. 16, n. 132, 2017.