EFEITOS DA DISLIPIDEMIA POR SUPEREXPRESSÃO DA APOCIII HUMANA SOBRE A MUCOSA DO ESÔFAGO DE CAMUNDONGAS IDOSAS TRANSGÊNICAS

Yuri Ferreira de Oliveira (PIC/UEM), Célia Regina de Godoy Gomes (Coorientadora), Carmem Patrícia Barbosa (Orientadora). E-mail: cpbarbosa@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Biológicas, Maringá, PR.
Área e subárea do conhecimento: Morfologia / Anatomia Humana.

Palavras-chave: hipertrigliceridemia; envelhecimento; morfometria.

RESUMO

A superexpressão da apolipoproteína C-III (apoCIII) produz hipertrigliceridemia e pode influenciar tecidos expostos cronicamente a alterações metabólicas. Este estudo avaliou a espessura da mucosa esofágica de 36 camundongas C57BL/6, transgênicas para apoCIII humana (apoCIII-TGN) e não transgênicas (NTG), distribuídas em 3 meses/virgens, 8 meses/multíparas e 20 meses/multíparas (n = 6/grupo). Cortes esofágicos de 5 µm corados com Tricrômico de Masson foram submetidos à morfometria. A ANOVA de duas vias, reconstituída a partir das médias, desvios-padrão e n de cada grupo, mostrou efeito principal do genótipo [$F(1,30) = 6,75$; $p = 0,014$] e do grupo etário-reprodutivo [$F(2,30) = 10,33$; $p < 0,001$], sem interação genótipo × grupo etário-reprodutivo [$F(2,30) = 1,25$; $p = 0,300$]. A média global da espessura foi menor nas apoCIII-TGN (37,71 µm) do que nas NTG (42,94 µm). Contudo, idade e paridade estão perfeitamente confundidas no delineamento, pois todas as fêmeas de 3 meses eram virgens e as de 8 e 20 meses eram multíparas. Portanto, o efeito do grupo etário-reprodutivo não pode ser atribuído isoladamente à idade ou à paridade, e os dados não sustentam modulação etário-dependente pelo genótipo.

INTRODUÇÃO

As dislipidemias envolvem alterações no metabolismo das lipoproteínas, e a superexpressão da apolipoproteína C-III (apoCIII) humana pode produzir hipertrigliceridemia em modelos transgênicos (Ito et al., 1990). Modelos murinos com excesso de apoCIII têm sido utilizados para investigar repercussões metabólicas associadas a esse fenótipo (Salerno et al., 2007; Raposo et al., 2015). Em humanos, idade e sexo podem modificar a relação entre variantes de APOC3 e concentrações de triglicerídeos (Minihane et al., 2002); entretanto, o presente estudo incluiu exclusivamente fêmeas, de modo que sexo não constituiu variável experimental.

Foram avaliadas camundongas de 3 meses virgens e de 8 e 20 meses multíparas, o que sobrepõe idade e histórico reprodutivo no delineamento. Assim, o objetivo foi avaliar a associação do genótipo apoCIII-TGN e do grupo etário-reprodutivo com a espessura da mucosa esofágica, reconhecendo que os efeitos de idade e paridade não podem ser separados estatisticamente neste desenho.

MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os procedimentos foram aprovados pela Comissão Interna de Biossegurança (CIBio; ofício nº 819/2013) e pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UEM (CEUA nº 6201190623). Foram analisadas 36 camundongas C57BL/6 (n = 6/grupo), apoCIII-TGN e NTG, distribuídas em 3 meses/virgens, 8 meses/multíparas e 20 meses/multíparas. A classificação fenotípica da linhagem foi realizada aos 60 dias pela trigliceridemia plasmática, considerando-se apoCIII-TGN os animais com valores >300 mg/dL e NTG aqueles com valores <100 mg/dL, conforme protocolo descrito para essa linhagem (Raposo et al., 2015). Após anestesia com isoflurano e eutanásia, o esôfago foi retirado, fixado em formalina a 10% por 48 horas, processado para inclusão em parafina e seccionado em cortes semisseriados de 5 µm, corados com Tricrômico de Masson. A espessura da mucosa esofágica inteira foi mensurada em 10 pontos aleatórios a partir das imagens capturadas, utilizando-se o Image-Pro Plus 4.5 (Media Cybernetics). Para responder ao delineamento fatorial, a ANOVA de duas vias foi reconstituída a partir das médias, desvios-padrão e n = 6 informados para cada um dos seis grupos, considerando genótipo e grupo etário-reprodutivo, além da interação entre os fatores. Quando pertinente, empregou-se o pós-teste de Tukey, adotando-se $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A ANOVA de duas vias mostrou efeito principal do genótipo [$F(1,30) = 6,75$; $p = 0,014$] e do grupo etário-reprodutivo [$F(2,30) = 10,33$; $p < 0,001$], sem evidência de interação entre os fatores [$F(2,30) = 1,25$; $p = 0,300$]. A espessura média global foi menor nas camundongas apoCIII-TGN (37,71 µm) do que nas NTG (42,94 µm). Para o grupo etário-reprodutivo, as médias marginais foram 46,36 µm aos 3 meses/virgens, 35,27 µm aos 8 meses/multíparas e 39,36 µm aos 20 meses/multíparas. No Tukey, 3 meses/virgens diferiu de 8 meses/multíparas ($p < 0,001$) e de 20 meses/multíparas ($p = 0,021$), enquanto 8 e 20 meses, ambos multíparas, não diferiram significativamente ($p = 0,239$).

Esses resultados substituem as comparações cruzadas isoladas entre grupos de genótipos e idades diferentes, pois tais contrastes modificavam simultaneamente mais de um fator e não permitiam atribuir a diferença ao genótipo, à idade ou à combinação específica dos grupos. A ausência de interação significativa também não sustenta a afirmação de que o genótipo transgênico modula a mucosa de forma etário-dependente.

Tabela 1. Média e desvio-padrão (DP) da espessura da mucosa esofágica dos grupos apoCIII-TGN e NTG, segundo grupo etário-reprodutivo, em micrômetros (µm).

GRUPOS	NTG 3 m virgem	NTG 8 m multípara	NTG 20 m multípara	apoCIII-TGN 3 m virgem	apoCIII-TGN 8 m multípara	apoCIII-TGN 20 m multípara
Média	48,74	36,06	44,03	43,97	34,48	34,68
DP	7,258	4,649	5,456	9,293	3,392	4,142

Há, contudo, confundimento estrutural entre idade e paridade: todas as fêmeas de 3 meses eram virgens, enquanto as de 8 e 20 meses eram multíparas. Assim, as diferenças envolvendo o grupo de 3 meses não podem ser interpretadas como efeito isolado do envelhecimento, pois também podem refletir o histórico reprodutivo. A comparação entre 8 e 20 meses reduz esse confundimento por incluir apenas multíparas, mas o resultado não significativo não demonstra equivalência entre as idades.

Como apenas fêmeas foram incluídas, o estudo não permite comparação entre sexos. O efeito principal do genótipo sugere associação entre a superexpressão da apoCIII e menor espessura média da mucosa nas condições avaliadas, mas não identifica o mecanismo responsável. Estudos futuros devem balancear idade e paridade no delineamento e, caso o sexo seja uma pergunta de interesse, incluir ambos os sexos como fator experimental independente.

CONCLUSÕES

Nas condições avaliadas, houve efeito principal do genótipo, com menor espessura média da mucosa esofágica nas camundongas apoCIII-TGN em comparação às NTG, e efeito do grupo etário-reprodutivo. Não houve interação significativa entre genótipo e grupo etário-reprodutivo; portanto, os dados não sustentam modulação etário-dependente da espessura da mucosa pelo genótipo. Como idade e paridade estão perfeitamente confundidas no delineamento, o efeito observado entre os grupos etário-reprodutivos não pode ser atribuído isoladamente ao envelhecimento ou à multiparidade. Estudos futuros com idade e paridade balanceadas são necessários para separar esses efeitos.

REFERÊNCIAS

ITO, Y.; AZROLAN, N.; O'CONNELL, A.; WALSH, A.; BRESLOW, J. L. Hypertriglyceridemia as a result of human apo CIII gene expression in transgenic mice. **Science**, Washington, DC, v. 249, n. 4970, p. 790-793, 1990. DOI: 10.1126/science.2167514. Disponível em: https://doi.org/10.1126/science.2167514. Acesso em: 30 set. 2026.

MINIHANE, A. M.; FINNEGAN, Y. E.; TALMUD, P.; LEIGH-FIRBANK, E. C.; WILLIAMS, C. M. Influence of the APOC3 -2854T>G polymorphism on plasma lipid levels: effect of age and gender. **Biochimica et Biophysica Acta**, Amsterdam, v. 1583, n. 3, p. 311-314, 2002. DOI: 10.1016/S1388-1981(02)00264-0. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S1388-1981(02)00264-0. Acesso em: 30 set. 2026.

RAPOSO, H. F.; PAIVA, A. A.; KATO, L. S.; OLIVEIRA, H. C. F. de. Apolipoprotein CIII overexpression exacerbates diet-induced obesity due to adipose tissue higher exogenous lipid uptake and retention and lower lipolysis rates. **Nutrition & Metabolism**, London, v. 12, art. 61, 2015. DOI: 10.1186/s12986-015-0058-6. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12986-015-0058-6. Acesso em: 30 set. 2026.

SALERNO, A. G. et al. Overexpression of apolipoprotein CIII increases and CETP reverses diet-induced obesity in transgenic mice. **International Journal of Obesity**, London, v. 31, n. 10, p. 1586-1595, 2007. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803646. Disponível em: https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803646. Acesso em: 30 set. 2026.