EFEITOS DO CIPROFIBRATO NO JEJUNO DE CAMUNDONGOS DISLIPIDÊMICOS TRANSGÊNICOS PARA APOCIII HUMANA

Lara Marcella Siegle Hartmann (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Jairo Augusto Berti (Orientador), Aline Rosa Marosti (Coorientadora). E-mail: jaberti@uem.br

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Ciências Fisiológicas, Maringá, PR.

Área e subárea do conhecimento: Ciências Biológicas/ Fisiologia da Digestão

Palavras-chave: Hipertrigliceridemia; Apolipoproteína C-III; Intestino delgado

RESUMO

A hipertrigliceridemia, fator de risco cardiovascular, associa-se à superexpressão da apolipoproteína CIII (apoCIII), que reduz a ação da lipase lipoproteica e a captação hepática de remanescentes de lipoproteínas ricas em TG. Este estudo avaliou os efeitos de 30 dias de ciprofibrato nos parâmetros bioquímicos e morfológicos do jejuno de camundongos transgênicos para apoCIII humana. Utilizaram-se 14 animais distribuídos em: CIII-CIPR (n=5, tratados), CIII-VEIC (n=5, veículo) e NTG (n=4, não transgênicos). Foram avaliados parâmetros metabólicos (triglicerídeos, colesterol, glicose, massa corporal) e morfológicos do jejuno. A histologia da mucosa jejunal manteve-se preservada nos três grupos. Transgênicos confirmaram hipertrigliceridemia basal. Ao final, observou-se redução numérica dos triglicerídeos nos grupos transgênicos, porém sem diferença significativa entre CIII-CIPR e CIII-VEIC. Para o colesterol, não foi identificado efeito específico do ciprofibrato, já que CIII-CIPR não diferiu de CIII-VEIC ao final de 30 dias. Já a glicose, as diferenças basais não permaneceram ao longo do experimento e não houve diferença estatisticamente significativa na massa corporal. Conclui-se que, nestas condições, o ciprofibrato não promoveu alterações morfológicas jejunais e a redução de triglicerídeos não pode ser atribuída exclusivamente ao fármaco.

INTRODUÇÃO

As dislipidemias são importantes fatores de risco para a aterosclerose, entre elas a hipertrigliceridemia, que pode estar associada à predisposição genética. A apolipoproteína CIII (apoCIII), sintetizada no intestino, mas principalmente no fígado, regula os triglicerídeos (TG) ao reduzir a afinidade das lipoproteínas ricas em TG pela lipase lipoproteica e a captação hepática de remanescentes de VLDL e QM, retardando seu catabolismo (Ebara et al., 1997; Windler, 1985). Entre os fármacos utilizados no controle da hipertrigliceridemia está o ciprofibrato, agonista do receptor PPARα que modula o metabolismo lipídico. Sua administração é oral, diluído no veículo de Goma Arábica (Bighetti, et al., 2009). O intestino também exerce papel na homeostase lipídica ao absorver lipídios da dieta e sintetizar quilomícrons, sendo o intestino delgado o sítio final desse processo. Estudos com dietas hiperlipídicas demonstram alterações morfológicas, celulares e moleculares no epitélio intestinal, incluindo modificações no eixo cripta-vilosidade e em diferentes populações

celulares da mucosa (Andres et al., 2015; Zhou et al., 2018). Assim, este estudo utiliza camundongos C57Bl/6 transgênicos para a apoCIII humana e objetiva avaliar os efeitos de 30 dias de tratamento com ciprofibrato no controle da hipertrigliceridemia e nas características morfológicas e morfométricas do jejuno de animais transgênicos e não transgênicos para a apoCIII.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pela CEUA-UEM (nº 6575160724) e CIBio. Utilizou-se 14 camundongos C57BL/6, de 17 a 20 meses, mantidos no biotério setorial do DFS-UEM a 23±1°C, em ciclo claro/escuro de 12/12 h, com água e ração ad libitum. Os animais foram divididos em três grupos experimentais: apoCIII-Cipr (n=5), transgênicos hipertrigliceridêmicos tratados com ciprofibrato (10 mg/Kg/dia, via oral) por 30 dias; apoCIII-Veic (n=5), transgênicos que receberam apenas o veículo (goma arábica 2%, benzoato de Na 0,1%, PEG 400 3%) via oral pelo mesmo período; e NTG (n=4), controle não transgênico de normolipidêmicos, mantido sem tratamento. Após eutanásia sob anestesia inalatória com isoflurano e exanguinação retroorbital, o jejuno foi isolado, lavado em PBS 0,1 M, fixado em paraformaldeído 4% por 24 horas e incluído em parafina. Cortes histológicos de 5 µm foram processados e corados com hematoxilina e eosina (HE) e as imagens foram capturadas por microscopia óptica (Olympus BX50) para análise morfométrica no software Image Pro-Plus 6. Na objetiva de 10x, quantificou-se a espessura da camada muscular, altura e espessura das vilosidades, profundidade das criptas e área total da mucosa intestinal. Em objetiva de 40x, determinou-se a proporção de células caliciformes por 100 células epiteliais. A análise estatística foi realizada no GraphPad Prism 11 por ANOVA de uma via seguida do pós-teste de Tukey, adotando-se $p<0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os aspectos morfológicos do jejuno estão ilustrados na Figura 1.

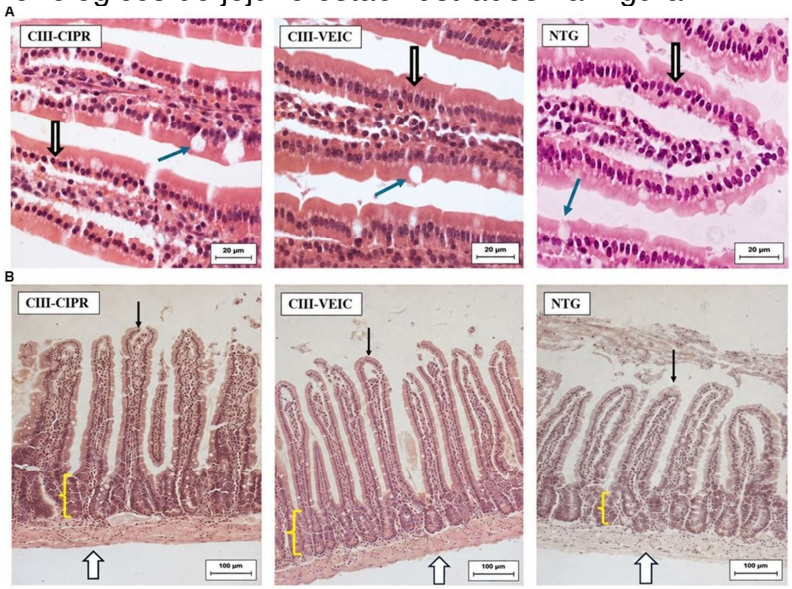


Figura 1 – A) Células caliciformes e enterócitos dos grupos CIII-CIPR, CIII-VEIC e NTG. Setas azuis: células caliciformes; setas vazadas: enterócitos. Barra = 20 µm. B) Morfologia das vilosidades, criptas e camada muscular nos mesmos grupos. Setas: vilosidades; setas vazadas: camada muscular;

colchetes: criptas. Barra = 100 µm.

A Figura 1A mostrou as células caliciformes intercaladas entre os enterócitos de morfologia cilíndrica preservada e sem alterações evidentes nos núcleos ou na altura celular nos três grupos experimentais. Já as células caliciformes, no grupo controle, elas parecem menos evidentes, mas, nos grupos tratados, elas aparentaram-se mais expandidas. Apesar dessas diferenças visuais, não foram observadas alterações significativas no epitélio intestinal, sendo compatível com Andres et al. (2015) que observaram alterações metabólicas e moleculares sem modificações correspondentes em diversos parâmetros morfométricos jejunais.

Na Figura 1B, observou-se discreto alongamento e adelgaçamento das vilosidades nos grupos CIII-CIPR e CIII-VEIC em relação ao NTG sem comprometimento da organização histológica da mucosa e submucosa jejunal. As vilosidades mantiveram formato digitiformes, as criptas apresentaram morfologia típica e a camada muscular permaneceu uniforme. As análises morfométricas da altura das vilosidades e das criptas, espessura da camada muscular, contagem de células encontram-se em fase de tratamento estatístico e serão divulgadas posteriormente em artigo científico.

Os resultados referentes aos parâmetros bioquímicos e à massa corporal estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Massa corporal (Massa), Triglicerídeos (TG), Colesterol plasmático (Col) e Glicose (Glic) dos grupos CIII-CIPR, CIII-VEIC e NTG basal, 15 e 30 dias após o início do tratamento

	CIII VEIC basal	CIII VEIC 15d	CIII VEIC 30d	CIII CIPR basal	CIII CIPR 15d	CIII CIPR 30d	NTG basal	NTG 15d	NTG 30d
Massa (g)	29,6±3,8	28,3±3,7	27,0±4,0	26,9±1,4	26,4±1,4	25,8±1,4	26,7±2,5	27,1±3,1	27,5±3,8
TG (mg/dL)	396,4±160,8^{a,b}	405,8±162,4^{a}	158,4±127,4	684,8±184,4^{a,b}	405,8±99,4^{a}	142,0±47,5	48,0±13,2	78,0±34,4	78,5±43,9
Col (mg/dL)	117,2±27,1^{a}	121,2±31,5	128,4±16,8^{a}	92,0±14,5	125,8±21,8^{a}	110,8±5,6	86,7±3,2	79,0±14,3	93,5±27,4
Glic (mg/dL)	66,6±2,3^{a,b}	62,8±7,3	96,6±20,4	76,8±9,2^{b}	80,8±15,4	88,0±12,3	81,0±2,2	70,5±11,3	106,3±11,3

Média±SD, NTG (n=4) CIII-VEIC (n=5) e CIII-CIPR (n=5). Em uma mesma linha, considere que a letra (a) indica que há diferença estatística entre o tratado e o controle pelo pós-teste de Tukey ($p < 0,05$). A letra (b) indica que há diferença estatística entre os tratados (VEIC x CIPR) pelo pós-teste de Tukey ($p < 0,05$).

A redução de TG no grupo CIII-CIPR é compatível com o efeito hipotrigliceridêmico visto após o tratamento com ciprofibrato em camundongos apoCIII (Bighetti et al., 2009). Todavia, como o grupo CIII-VEIC também apresentou redução na média e não houve diferença estatística entre os grupos aos 30 dias. Os dados não permitem atribuir a redução observada exclusivamente ao fármaco. Quanto ao colesterol, ao final dos 30 dias, o grupo tratado não diferiu estatisticamente do grupo veículo nem do controle. Esses resultados, entretanto, não excluem a possibilidade de efeito do ciprofibrato sobre o metabolismo lipídico, uma vez que o fármaco pode alterar as frações do colesterol sem modificar significativamente o colesterol total, conforme

demonstrado por Bighetti et al. (2009).
As diferenças basais de glicose não se mantiveram ao longo do experimento e não foi identificado um padrão consistente associado ao genótipo ou ao tratamento, diferindo de estudos que relataram aumento da glicemia com o uso de ciprofibrato (Bighetti et al., 2009). Quanto à massa corporal, os resultados corroboram Bighetti et al. (2009), não evidenciando alterações após o tratamento. Portanto, nas condições experimentais utilizadas, a superexpressão da apoCIII e o tratamento com ciprofibrato sugerem não produzir alterações detectáveis na glicemia e na massa corporal.

CONCLUSÕES

Diante dos resultados e das condições experimentais adotadas, o ciprofibrato, em 30 dias de tratamento, não promoveu alterações morfológicas jejunais evidentes e a redução dos triglicerídeos observada não pôde ser atribuída exclusivamente ao tratamento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Estadual de Maringá (UEM), ao CNPq e ao PIBIC pelo apoio financeiro e institucional à realização deste projeto.

REFERÊNCIAS

ANDRES, S. F. et al. Deletion of intestinal epithelial insulin receptor attenuates high-fat diet-induced elevations in cholesterol and stem, enteroendocrine, and Paneth cell mRNAs. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, Bethesda, v. 308, n. 2, p. G100-G111, jan. 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1152/ajpgi.00287.2014. Acesso em: 28 ago. 2026.

BIGHETTI, E. J. B. et al. Ciprofibrate increases cholesteryl ester transfer protein gene expression and the indirect reverse cholesterol transport to the liver. **Lipids in Health and Disease**, London, v. 8, art. 50, nov. 2009. Disponível em: https://doi.org/10.1186/1476-511X-8-50. Acesso em: 16 jul. 2026.

EBARA, T. et al. Chylomicronemia due to apolipoprotein CIII overexpression in apolipoprotein E-null mice. **The Journal of Clinical Investigation**, [S. l.], v. 99, n. 11, p. 2672-2681, jun. 1997. Disponível em: https://doi.org/10.1172/JCI119456. Acesso em: 28 ago. 2026.

WINDLER, E.; HAVEL, R. J. Inhibitory effects of C apolipoproteins from rats and humans on the uptake of triglyceride-rich lipoproteins and their remnants by the perfused rat liver. **Journal of Lipid Research**, Bethesda, v. 26, n. 5, p. 556-565, maio 1985. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)34342-X. Acesso em: 28 ago. 2026.

ZHOU, W.; DAVIS, E. A.; DAILEY, M. J. Obesity, independent of diet, drives lasting effects on intestinal epithelial stem cell proliferation in mice. **Experimental Biology**

and Medicine, Maywood, v. 243, n. 10, p. 826-835, jun. 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1177/1535370218777762. Acesso em: 20 ago. 2026.