

ALTERAÇÕES NA ADIPOGÊNESE NOS DIFERENTES ESTOQUES DE TECIDO ADIPOSEO BRANCO NA VIGENCIA DE CAQUEXIA

Caio Raya Garcia Santos¹; Cláudio S. Shida²; Miguel Luiz Batista Júnior³

Estudante do Curso de Educação Física; e-mail: caioraya_10@yahoo.com.br¹

Professor da Universidade de Mogi das Cruzes; e-mail: csshida@gmail.com²

Professor da Universidade de Mogi das Cruzes; e-mail: migueljr@usp.com³

Área do Conhecimento: Fisiologia de órgãos e sistemas.

Palavras-chave: Adipogênese; Tecido adiposo branco; Caquexia

INTRODUÇÃO

A caquexia é uma síndrome comum nos estágios avançados de câncer, contribuindo para a diminuição da qualidade e expectativa de vida. A caquexia associada ao câncer é uma causa importante de morbidade e mortalidade, está presente em mais de 80% dos pacientes com câncer avançado, pode ser responsável por mais de 20% dos óbitos (BRUERA e SWEENEY,2002) e seu grau não está associada ao tamanho do tumor. Atualmente, a caquexia é definida uma síndrome metabólica complexa associada com doenças subjacentes e caracterizada pela diminuição da massa muscular e depleção dos estoques de gordura. A perda de peso é a variável independente mais marcante na predição da mortalidade em pacientes com câncer (FEARON e MOSES,2002), que tem início sobre a massa gorda (TAB) e a massa magra (tecido muscular esquelético). Atualmente, acredita-se que fatores produzidos pelo tumor e fatores produzidos pelo hospedeiro induzem a anorexia e as alterações metabólicas que resultam no quadro de caquexia (BARBER,M.D *et al.*,1999). Além desses, há indícios que alterações na diferenciação do adipócito (adipogênese) tenham papel fundamental nas alterações que culminam da redução da massa gorda. Apesar de ainda não ser bem estabelecido se, as alterações são dependentes da localização do tecido adiposo (ex. visceral ou subcutâneo), estudos anteriores, realizados por nosso grupo demonstraram que os diferentes estoques viscerais avaliados, em ratos inoculados com tumor de Walker 256, são afetados de maneira diferentes. Assim, os tecidos adiposos epididimal (TAE) e mesentérico (TAME) (BING *et al.*,2006), sofreram redução no peso tecidual relativo peso corporal de 41,6 e 26,8%, respectivamente, sem alteração no TAB retroperitoneal (TARP). A adipogênese pode ser definida como processo de diferenciação de uma célula precursora (pré-adipócito) em uma nova célula adiposa, com capacidade de estocar triacilglicerol, bem como sintetizar e secretar hormônios e adipocinas (adipócito maduro). A adipogênese envolve a ativação de uma cascata de fatores de transcrição, que coordenam a expressão de genes responsáveis pela função do adipócito.

OBJETIVOS

Verificar o período em que as alterações na adipogênese ocorrem em pré-adipócitos oriundos dos diversos estoques de TAB, em ratos inoculados subcutaneamente com tumor de Walker 256.

METODOLOGIA

O tipo de estudo utilizado foi de procedência experimental. Foram inoculados 20 ratos com tumor de Walker 256 (2×10^7 células, em 1 mL de solução salina 0,9 %). Os animais foram mantidos em gaiolas plásticas no biotério da Universidade de Mogi das Cruzes. Foram mensurados a massa corporal dos mesmos, para avaliar o efeito do

tumor no peso dos animais, o consumo de ração também foi aferido. Foram divididos em dois grupos experimentais: controle e tumor, desta forma foi feito o sacrifício dos grupos por decapitação sem anestesia e os tecidos foram cuidadosamente dissecados e pesados, após isso foram realizados os experimentos de cultura de célula e posteriormente feito a análise de expressão gênica através do RNA total e por seguinte a análise por RT-PCR. Os *primers* foram desenhados com base no banco de dados *Genbank*. E a análise estatística utilizada foi a análise de variância (ANOVA) seguida do pós-teste de Tukey. O valor adotado para significância foi de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A figura 1 mostra uma diferença significativa de ingestão após o décimo dia. O grupo controle teve uma maior ingestão alimentar comparado com o grupo tumor o que pode sugerir que o tumor induziu a anorexia.

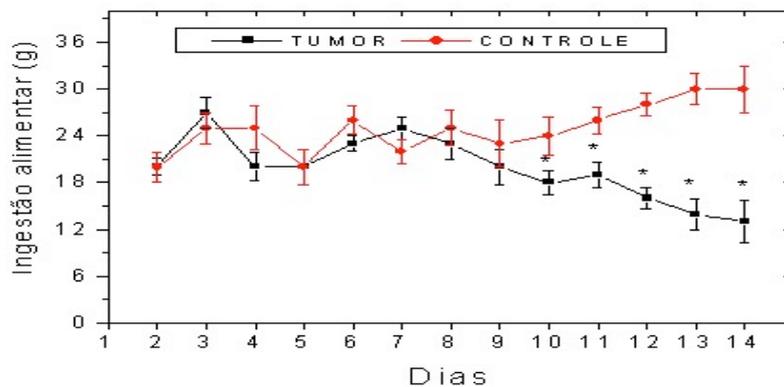


Figura 1: Média de ingestão de ração por dia dos ratos controle e com tumor. Os resultados estão apresentados como média \pm desvio padrão da média, nos diferentes períodos experimentais. Para a análise estatística foi utilizado o test t: * $p < 0,05$ em relação ao controle.

As figuras 2A e 2B mostram que nos tecidos TAE e TARP há uma queda na expressão gênica de duas proteínas (CEBP- α e SREBP-1C) em todos os dias. Enquanto que no tecido TAME não foi observado alterações em nenhum dia.

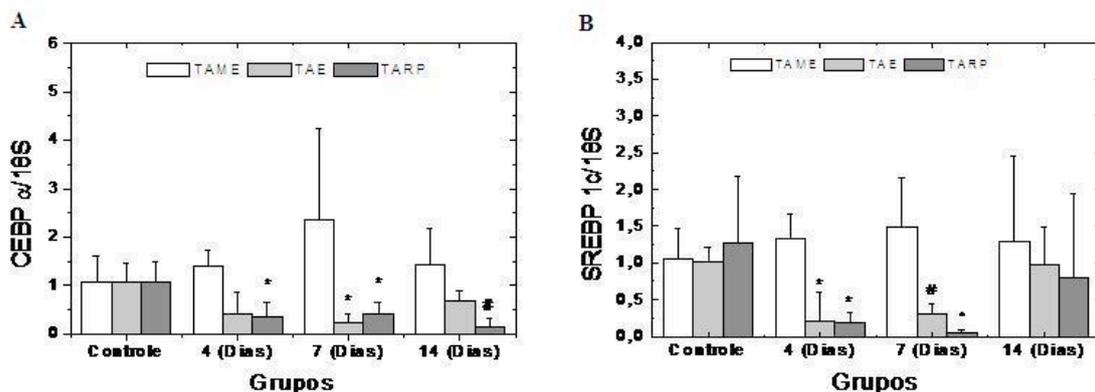


Figura 2 – Razão da expressão gênica do CEBP α em relação ao 18S (A). Razão da expressão gênica do SREBP 1c em relação o 18S (B). Para análise estatística foi utilizado *Anova one way* seguido pelo pós teste *Tukey*: * $p < 0,05$ em relação ao controle; # $p < 0,01$ em relação ao controle.

A expressão de PPAR γ nos tecidos TARP, TAE e TAME sofreu uma diminuição, quando comparados ao grupo controle, com algumas variações durante o período que compreende o quarto e o décimo quarto dia após a inoculação do tumor. Nossos

resultados sugerem que a diminuição da expressão de PPAR γ pode causar alterações diretas na adipogênese, processo no qual o gene atua. Além disso, ele também possui grande importância no processo de inflamação e no metabolismo da glicose (Lehrke & Lazar, 2005).

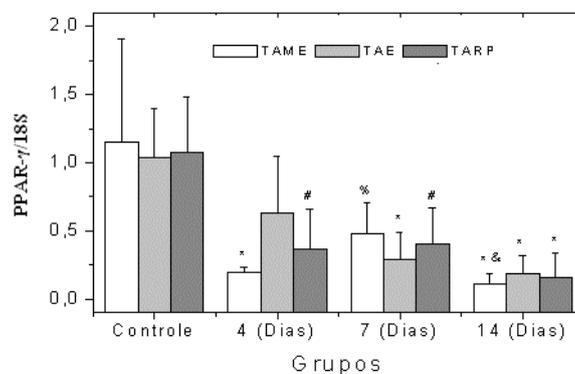


Figura 3: Razão da expressão gênica do PPAR γ em relação ao 18S. Para análise estatística foi utilizado *Anova* : * $p < 0,05$ em relação ao controle; # $p < 0,01$ em relação ao controle.;% $p < 0,05$ em relação ao 4º dia;& $p < 0,05$ em relação ao 7º dia . Os resultados estão apresentados como média \pm , desvio padrão da média, nos diferentes períodos experimentais

CONCLUSÕES

Os resultados sugerem que a diminuição da expressão de PPAR γ pode causar alterações diretas na adipogênese, processo no qual o gene atua. As proteínas CEBP- α e SREBP-1C tiveram sua expressão reduzida no TARP e TAE, enquanto no TAME não houve alteração. Isso sugere que o tumor não influenciou na expressão dessas proteínas no tecido adiposo mesentérico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARBER, M.D;ROSS, J.A;VOSS, A.C;TISDALE, M.J;FEARON, K.C.H. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. **Br J Cancer** 1999, 81, 80-86.

BING, C;RUSSELL, S; BECKET E; et al. Adipose atrophy in cancer cachexia: morphologic and molecular analysis of adipose tissue in tumour-bearing mice. **Br J Cancer** 2006, 95, 1028-1037.

BRUERA, E;SWEENEY, C. Palliative Care Models: International Perspective. **Journal of Palliative Medicine**. 2002, 5, 319-327.

FEARON, K.C.H;MOSES, A.G.W. **Cancer cachexia**. **International Journal of Cardiology** 2002, 85, 73-81.

LEHRKE, M; LAZAR, M. **The many faces of PPAR γ** . **Cell**, vol. 123, no. 6, pp. 993–999,2005.

AGRADECIMENTOS

FAPESP e CNPq.