

ALTERAÇÕES METABÓLICAS NA VIGÊNCIA DA CAQUEXIA INDUZIDA PELO TUMOR DE WALKER 256: POSSÍVEL PAPEL DA LIPÓLISE NO TECIDO ADIPOSEO BRANCO

Pâmela Viegas Knöbl¹; Kaltinaitis B. Nunes Hypolito dos Santos, Rogério Antonio Laurato Sertié²; Miguel Luiz Batista Junior³

Estudante do curso de Biomedicina; e-mail: pamelaknobl@hotmail.com¹

Professor da Universidade de Mogi das Cruzes; e-mail: rsertie@yahoo.com.br²

Professor da Universidade de Mogi das Cruzes, email: migueljr@usp.br³

Área de Conhecimento: Bioquímica.

Palavras-chave: lipólise; tecido adiposo branco; caquexia.

INTRODUÇÃO

A caquexia é uma síndrome multifacetada de fisiopatologia desconhecida, associada a doenças subjacentes, cuja principal característica se dá pela redução do tecido adiposo branco (TAB). Tal fator é decorrente da atrofia de adipócitos nesse tecido, ocasionados pelas variações nas taxas metabólicas. Por outro lado, destaca-se a presença de alterações no metabolismo, tais como o aumento na lipólise (hidrólise de triacilglicerol), diminuição da lipogênese e o desbalanço de fatores séricos. Estudos conduzidos em nosso laboratório (Batista *et al*, 2012) têm evidenciado que a caquexia cancerosa induz a perda do TAB de maneira heterogênea em seus diversos estoques de tecido e tal alteração é descrita pelo aumento na mobilização de lipídios devido à lipólise aumentada. Entretanto, apesar da lipólise ter papel relevante no processo de atrofia do TAB, induzido pela caquexia, pouco se sabe como tal alteração ocorre ao decorrer da síndrome caquética.

OBJETIVOS

Verificar a evolução temporal da síndrome caquética induzida pelo tumor de Walker 256 em ratos *Wistars*. Caracterizando as alterações nos níveis de lipólise no tecido retroperitoneal e mesentérico e investigar as modificações de fatores séricos.

METODOLOGIA

Foram utilizados ratos da linhagem *Wistars*, com 6 a 8 semanas de vidas, e divididos em grupos, sendo: Câncer (CA), que receberam aplicação subcutânea contendo 2×10^7 células do tumor de Walker 256; e controle (CO) que receberam injeção subcutânea de veículo. As amostras de soro foram dosadas com a utilização do kit Labtest®, e o método de lipólise foi adaptado conforme descrito por HONNOR (HONNOR; DHILLON; LONDOS, 1985), sendo células isoladas incubadas por 30 minutos na presença de 0.3 μM de adenosina. Posteriormente, as células foram incubadas por 60 minutos com ou sem 10^{-5}M de isoproterenol. A quantidade de glicerol foi determinada pelo método enzimático-colorimétrico (sigma) e usada como índice da taxa de lipólise.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados estão expressos através da comparação do grupo câncer com o grupo controle, nos respectivos 4º e 14º dia após inoculação do tumor. A figura 1 representa a lipólise basal e máxima realizada no tecido mesentérico. Observamos redução

significativa na lipólise basal no grupo CA (figura 1A) após 4 dias da inoculação. No 14º dia foi constatado aumento bastante significativo da taxa lipolítica basal do grupo CA (figura 1A).

Quando estimuladas por isoproterenol notamos, no 4º dia, que as células do grupo CA ainda apresentam menor taxa lipolítica quando comparadas às células do grupo CO (figura 1B). Entretanto, no 14º dia, ao receberem estímulo com isoproterenol, as células do grupo CA não apresentam aumento na taxa lipolítica (figura 1B).

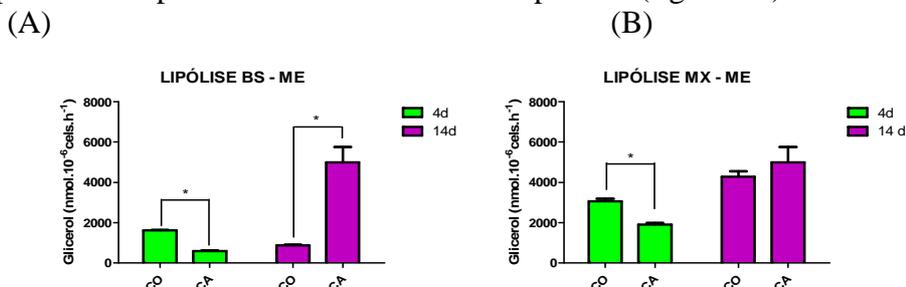


Figura 1 - Mensuração da lipólise basal (BS) e máxima (MX) no tecido mesentérico (ME) em ratos caquéticos com tumor de Walker 256. Os resultados estão representados em média (n=5) ± erro padrão da média, nos diferentes períodos experimentais (controle 4º e 14º dia; câncer, 4º e 14º dia após a inoculação das células tumorais). Para análise estatística foi utilizado *Anova one-way* seguido pelo pós teste *Turkey* com significância estipulada em *p < 0,05.

Já no tecido retroperitoneal a lipólise basal não mostrou diferença significativa entre os grupos CO e CA no 4º dia (figura 2A). Notadamente, no 14º dia, também não foram observadas diferenças significativas na taxa de lipolítica basal do grupo CA quando comparado ao seu respectivo controle (figura 2A). Resultados semelhantes foram constatados durante o estudo da lipólise máxima (figura 2B), onde também não foram observadas diferenças significativas no 4º e 14º dia.

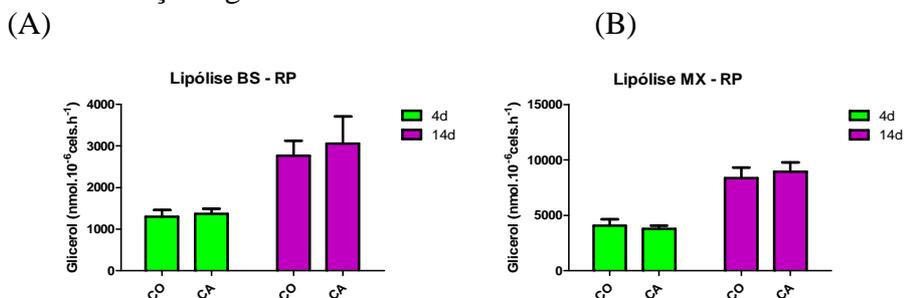


Figura 2 - Mensuração da lipólise basal (BS) e máxima (MX), demonstradas respectivamente no gráfico, no tecido retroperitoneal (RP) em ratos caquéticos com tumor de Walker 256. Os resultados estão representados em média (n=5) ± erro padrão da média, nos diferentes períodos experimentais (controle 4º e 14º dia; câncer, 4º e 14º dia após a inoculação das células tumorais). Para análise estatística foi utilizado *Anova one-way* seguido pelo pós teste *Turkey* com significância estipulada em *p < 0,05.

As concentrações de Glicerol sérico, principal componente liberado na hidrólise do triacilglicerol, mantêm-se constantes, não apresentando diferença estatística entre os animais do grupo controle e os do grupo câncer. Entretanto, pode-se verificar que a taxa de glicerol aumenta com o decorrer do quadro caquético, evidenciando o limítrofe no 14ª dia. Como pode ser observado na tabela (tabela 1), não houve mudanças nas concentrações séricas de proteínas totais dos grupos CA e CO para todos os dias analisados. O mesmo ocorre com a albumina e as frações do colesterol, quando comparado os grupos CO ao Grupo CA percebemos que as concentrações desses fatores séricos ao decorrer do quadro caquético mantiveram-se inalteradas.

Parâmetros bioquímicos de ratos *Wistar*.

	Média por Grupo (Controle 4º dia)	Média por Grupo (Câncer 4º dia)	Média por Grupo (Controle 14º dia)	Média por Grupo (Câncer 14º dia)
Albumina	3,9 mg/dL	3,9 mg/dL	3,6mg/dL	3,5mg/dL
Glicose	122,5 mg/dL	121,8 mg/dL	113,7 mg/dL	100,7 mg/dL*
Triglicérides	87,2 mg/dL	99,4 mg/dL	90,3 mg/dL	157,7 mg/dL*
Proteínas Totais	4,42 mg/dL	4,54 mg/dL	4,44 mg/dL	4,28 mg/dL
Transaminase glutâmico-oxalacética	290,94 U/L	285,45 U/L	296,04 U/L	280,26 U/L
HDL Colesterol	51,08 mg/dL	52,28 mg/dL	45,48 mg/dL	51,40 mg/dL
Colesterol Total	99,00 mg/dL	106,85 mg/dL	103,20 mg/dL	102,50mg/dL

Tabela 1- Dosagem de fatores séricos Os resultados estão representados em média (n=5) ± erro padrão da média, nos diferentes períodos experimentais (controle 4º e 14º dia; câncer, 4º e 14º dia após a inoculação das células tumorais). Para análise estatística foi utilizado *Anova one-way* seguido pelo pós teste *Turkey* com significância estipulada em *p < 0,05.

As concentrações séricas de triglicérides em animais do grupo câncer no 4º dia não apresentaram mudanças quando comparados com o seu respectivo controle. Em contraste, no grupo de ratos portadores do tumor de Walker 256 visualizamos o aumento de triglicérides sérico no 14º dia quando comparados com ao grupo controle (tabela 1). Corroborando com dados relatados por Cassola (*et al* 2008), na qual há a demonstração que os níveis de triglicérides encontram-se aumentados nos estágios finais da caquexia. A hiperlipidemia aparente em ratos do grupo CA no 14º dia pode ser decorrente da inibição da LPL, já que trabalhos do nosso grupo (Neves, 2011) demonstram a diminuição da expressão de genes relacionados ao metabolismo do adipócito, tais como a expressão de mRNA da LPL que encontra-se diminuída a partir do 4º dia da inoculação do tumor, e a expressão de mRNA da HSL que apresenta diminuição a partir do 4º dia no tecido retroperitoneal.

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que no tecido RP a lipólise se mantém significativamente estável, enquanto no tecido ME a lipólise tem sua diminuição no 4º dia e aumento no 14º dia após inoculação do tumor. Evidenciando assim a heterogeneidade dos diferentes depósitos do TAB. Outra evidencia relatada foi o aumento da concentração de glicerol sérico em animais caquéticos, indicando, possivelmente, distúrbios lipolíticos, que juntamente com o desbalanço de outros fatores séricos podem levar ao agravamento da síndrome caquética. Infere-se, portanto, que as alterações no perfil lipolítico ocorrem no início da síndrome e anteriormente às alterações morfológicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BATISTA, M.L.Jr.; NEVES, R.X.; PERES, S.B.; YAMASHITA, A.S.; SHIDA, A.C.; FARMER, S.R.; SEELAENDER, M. **Heterogeneous Time- Dependent Response of Adipose Tissue During the development of Cancer Cachexia.** *J Endocrinol.* 215(3):363-73., 2012.

CASSOLA, P. **Alterações metabólicas na caquexia induzida por tumor de Walker 256 em ratos: anormalidades de parâmetros plasmáticos e hepáticos.** 2008. Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Londrina.

HONNOR, C. R.; DHILLON, S. G.; LONDOS, C. **CAMP-dependent Protein Kinase and Lipolysis in Rat Adipocytes. Cell preparation, manipulation, and predictability in behavior.** *The journal of biological chemistry*, v260, No. 28, p. 15122-15129, 1985.

NEXES, R.X. Tecido Adipose Branco: Análise das alterações adipogênicas e inflamatórias em ratos com caquexia induzida por tumor de Walker 256.73 f. Dissertação (mestrado) – Curso de Engenharia Biomédica, Departamento Npt, Universidade de Mogi das Cruzes, 2011.

AGRADECIMENTOS:

FAPESP E CNPq.