

# AVALIAÇÃO DO PAPEL DO TREINAMENTO RESISTIDO NA INFLAMAÇÃO DO TECIDO ADIPOSEO BRANCO DE CAMUNDONGOS COM CAQUEXIA ASSOCIADA AO CÂNCER

Kevin William da Costa Silva<sup>1</sup>; Miguel Luiz Batista Jr<sup>2</sup>; Luana Garcia Leal Bueno<sup>3</sup>

Estudante do Curso de Educação Física; e-mail: kevinwilliam96@hotmail.com<sup>1</sup>

Professor da Universidade de Mogi das Cruzes; e-mail: migueljr4@me.com<sup>2</sup>

Professor da Universidade de Mogi das Cruzes; e-mail: lu\_garcialeal@hotmail.com<sup>3</sup>

Área do Conhecimento: Biologia molecular/Fisiologia de órgãos e sistemas

Palavras-chave: Tecido adiposo; Inflamação; Caquexia; Treinamento resistido.

## INTRODUÇÃO

A caquexia é uma síndrome inflamatória crônica de etiologia desconhecida, derivada de várias situações patológicas assimilares, que acomete principalmente a atrofia do tecido adiposo branco (TAB) e músculo estriado esquelético. Essa redução de massa total é contínua e não pode ser totalmente revertida somente pelo suporte nutricional convencional. Na caquexia, fatores derivados do tumor (IL-6, TNF- $\alpha$ ) são as principais na indução da lipólise, depleção de gordura e contribui com a atrofia da musculatura esquelética. O tecido adiposo (TA) que é bem descrito por ser um órgão endócrino, depende de vários fatores para que haja atrofia do mesmo, como maior mobilização de lipídios devido a lipólise dos adipócitos, redução de lipogênese e desregulação de sua homeostase. Durante a última década, foi observado que as células musculares também possuem alta capacidade secretora, liberando citocinas e outros peptídeos denominados como miocinas que agem endocrinamente no organismo, algumas dessas miocinas são de caráter anti-inflamatório (ex: IL-10) que podem atenuar anormalidades na homeostase corporal causadas pela síndrome da caquexia. Entre as estratégias não farmacológicas investigadas, o exercício físico é o mais recomendado como componente terapêutico e entre as variedades de modalidades de exercício existente, o Treinamento Resistido (TR) se destaca como componente terapêutico é estudado por seus efeitos na força, síntese proteica, e principalmente por atenuar anomalias imunológicas e hormonais observadas na caquexia. Considerando o potencial do exercício físico em modular o quadro de inflamação sistêmica descrito na literatura, este projeto tem como principal objetivo verificar as modulações impostas pelo exercício de caráter anaeróbio (TR) em camundongos com caquexia induzida e seu efeito como possível modulador positivo nas alterações morfofuncionais do TA (remodelamento) e perfil inflamatório e efeitos sistêmicos.

## OBJETIVOS

**Objetivo Geral:** Analisar o papel do Treinamento Resistido como modulador da inflamação do tecido adiposo branco de camundongos com caquexia associada ao câncer. **Objetivos específicos:** Avaliar o impacto do TR nos sintomas clássicos da caquexia (redução de massa total e tecidos, inflamação crônica e marcadores bioquímicos). Verificar os impactos do TR no remodelamento e perfil inflamatório do tecido adiposo branco.

## METODOLOGIA

Foram utilizados 49 camundongos machos da linhagem C57Bl/6 (CEUA 014/2016), pesando entre 18-25g, divididos randomicamente em seis grupos experimentais; Sedentário Controle (SCO, n=6); Treinado Controle (TRCO, n=6); Sedentário Tumor (STB, n=10), Sedentário Tumor sobrevida (STBS, n=7), Treinado Tumor (TRTB, n=13) e Treinado Tumor sobrevida (TRTBS, n=7). Células tumorais LLC foram injetadas subcutaneamente na concentração de  $3,5 \times 10^5$ . Os grupos TR foram submetidos a 4 semanas de treinamento, compostas por 8 escaladas/dia, 4 x por semana e 70% de intensidade. Após eutanásia, o soro foi extraído e tecidos adiposos e musculares dissecados e armazenados para análises posteriores. Realizamos análises morfológicas, morfométricas e ELISA para Soro Amilóide A. Para análise estatística utilizamos o *software GraphPad Prism 6*, utilizando o teste ANOVA *two-way* e pós-teste *Tukey* e  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Resultados preliminares indicam que, o TR foi capaz de aumentar a sobrevida dos animais portadores de tumor (Figura 1D -  $p < 0,02$ ), contudo, ambos os grupos tumor obtiveram um ganho de peso inferior aos animais controle (Figura 1A). Dados similares podem ser encontrados no trabalho de (KIR et al., 2016 ) em que os animais pertencentes ao grupo caquexia não apresentam sua massa corporal (carcaça) reduzida frente ao controle, assim como o nosso Trabalho apresentou (Figura 1B), porém, há um severo declínio no conteúdo muscular e adiposo dos animais que compõe o quadro clínico da síndrome.

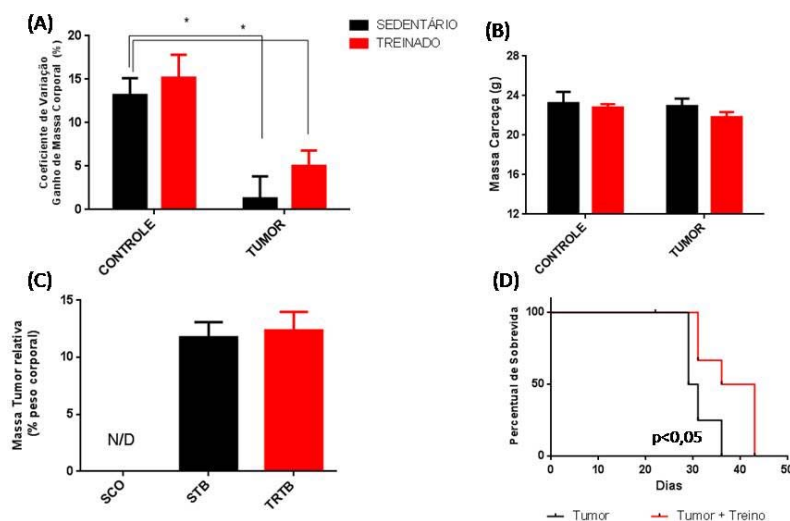


Figura 1 – Dados de Massa Corporal, Tumoral e Sobrevida. A) Coeficiente de Variação do ganho de massa corporal durante o período experimental Grupo STB n=10, Grupo SCO n=6, Grupo TRCO n=6, Grupo TRTB n=12. B) Massa corporal ao final do período experimental. C) Massa tumoral relativa ao peso corporal. D) Ensaio de Sobrevida. Teste Long-Hank (Manel-Cox)  $p < 0,05$  Grupo STB n=7, Grupo TRTB n=7. \* representa  $p < 0,05$ , dados  $\pm$  média.

Os estoques de tecido adiposo foram afetados de maneira heterogênea frente à síndrome, sendo o subcutâneo o mais afetado (Figura 2A), e o TR não foi capaz de reverter a redução de massa adiposa total perante a síndrome (Figura 2C). Quanto à massa muscular, o contrário foi observado nos grupos TR, sendo que os animais COTB apresentaram redução na massa muscular ( $p < 0,05$ ) enquanto o grupo TRTB teve a massa preservada (Figura 2B). Notamos que o nosso protocolo de treinamento surtiu efeito ao analisarmos o aumento significativo na força dos animais TR pós período

experimental (Figura 2D). Dados recentes do nosso grupo demonstraram que os diferentes estoques de TA agem de forma heterogênea no organismo (BATISTA et al., 2012), além disso, existem adaptações induzidas pelo treinamento físico específicas para cada depósito de tecido adiposo (STANFORD; MIDDELBEEK; GOODYEAR, 2015). Um outro estudo similar a este, apresentado por (DONATTO et al., 2013), evidenciam que ratos Wistar com caquexia induzida por tumor de Walker256 receberam TR similar apresentam a massa muscular preservada pelo TR frente ao grupo sedentário portador de tumor.

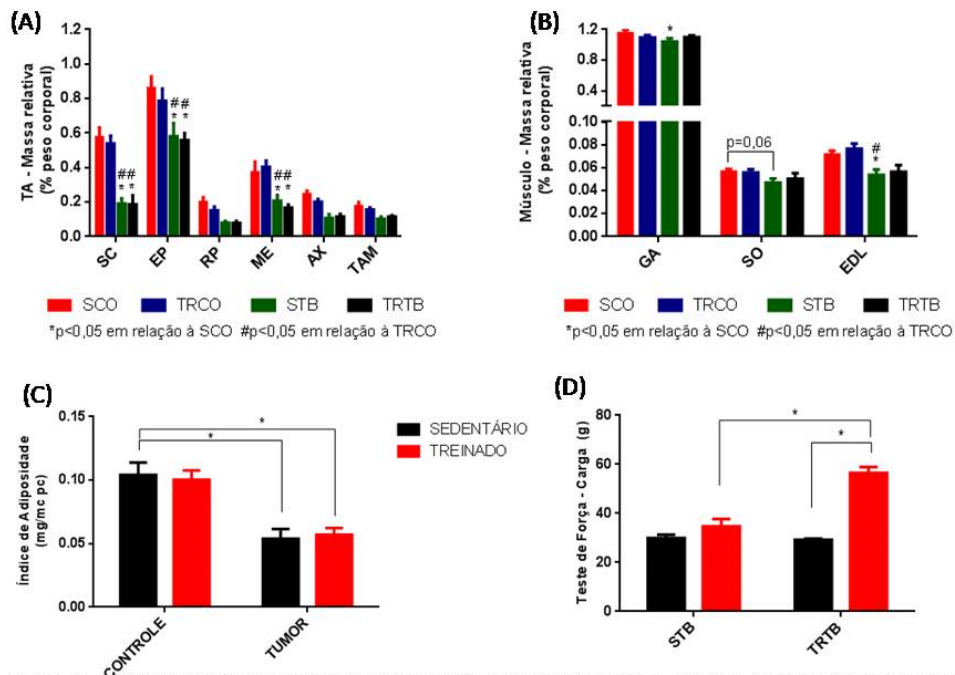


Figura 2 – Massa de Tecidos e Teste de Carga Máxima. A) Massa relativa ao peso corporal dos diferentes estoques de Tecido Adiposo – Subcutâneo (SC), Epididimal (EP), Retroperitoneal (RP), Mesentérico (ME), Axilar (AX) e Marrom (TAM). B) Massa relativa ao peso corporal dos diferentes estoques de Músculo Esquelético - gastrocnêmio (GA), Sóleo (SO) e *Extensor Digitorum Longus* (EDL). C) Índice de Adiposidade. D) Teste de carga máxima  $\pm$  média.

Nosso grupo STB apresentou aumento nas concentrações da proteína de fase aguda Soro Amilóide A (10.000 vezes aumentado em relação ao grupo SCO) indicando presença de quadro de inflamação sistêmica, enquanto o grupo TRTB apresentou redução em relação ao STB (5.000 vezes reduzido,  $p=0,06$ ), tais dados indicam que a caquexia foi capaz de promover aumento na concentração de SAA indicando um perfil de inflamação sistêmica enquanto que o TR parece ser capaz de modular tal efeito. Contudo maiores investigações se fazem necessárias para confirmar tal informação, sendo necessário a utilização de outros marcadores locais e sistêmicos para compor os dados aqui encontrados.

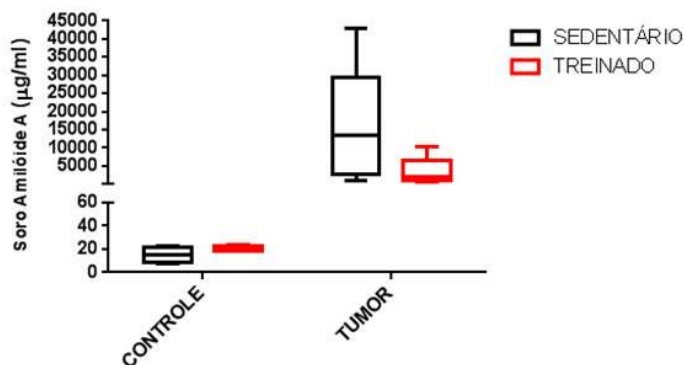


Figura 3 – Concentração de Soro Amilóide A (SAA) no plasma sanguíneo. N=5 para ambos os grupos.

### CONCLUSÕES

Tomados em conjunto, nossos resultados indicam que o TR é capaz de aumentar a força sobrevida de animais com caquexia, preservar a massa muscular esquelética e reduzir os índices de inflamação sistêmica. Contudo, maiores estudos ainda são necessários para maior compreensão dos efeitos locais e sistêmicos do TR frente aos sintomas observados na caquexia.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

KIR, S.; KOMABA, H.; GARCIA, A. P.; ECONOMOPOULOS, K. P.; LIU, W.; LANSKE, B.; HODIN, R. A.; SPIEGELMAN, B. M. PTH/PTHrP Receptor Mediates Cachexia in Models of Kidney Failure and Cancer. *Cell Metab*, v. 23, n. 2, p. 315-323, 2016.

BATISTA, M. L., JR.; NEVES, R. X.; PERES, S. B.; YAMASHITA, A. S.; SHIDA, C. S.; FARMER, S. R.; SEELAENDER, M. Heterogeneous time-dependent response of adipose tissue during the development of cancer cachexia. *J Endocrinol*, v. 215, n. 3, p. 363-373, 2012.

STANFORD, K. I.; MIDDELBEEK, R. J.; GOODYEAR, L. J. Exercise Effects on White Adipose Tissue: Being and Metabolic Adaptations. *Diabetes*, v. 64, n. 7, p. 2361-2368, 2015.

DONATTO, F. F.; NEVES, R. X.; ROSA, F. O.; CAMARGO, R. G.; RIBEIRO, H.; MATOS-NETO, E. M.; SEELAENDER, M. Resistance exercise modulates lipid plasma profile and cytokine content in the adipose tissue of tumour-bearing rats. *Cytokine*, v. 61, n. 2, p. 426-432, 2013.

### AGRADECIMENTOS

**GOSTARIA DE EXPRESSAR AQUI MEUS SINCEROS AGRADECIMENTOS À TODO O GRUPO DE ESTUDO DO LABITA QUE ME AJUDOU MUITO, À UNIVERSIDADE DE MOGI DAS CRUZES (UMC) E AO APOIO CIENTÍFICO E FINANCEIRO DOS ÓRGÃOS DE FOMENTO (CAPES, CNPQ E FAPESP).**