

A hiperglicemia neonatal aumenta a quantidade de tioredoxina e heme oxigenase em cérebro de ratos



Thales Hein da Rosa, Carlos Severo Dutra-Filho

Departamento de Bioquímica, ICBS, UFRGS, Porto Alegre, Brasil



Introdução

A diabetes é uma doença crônica de caráter endócrino caracterizada por alterar o metabolismo de carboidratos. Pessoas nessa condição, têm o transporte de glicose para dentro das células prejudicado, por deficiência na secreção ou na sinalização da insulina ou até mesmo em ambos. A manifestação clínica da diabetes é a hiperglicemia, estado metabólico no qual os níveis de glicemia dos pacientes são elevados, provocando danos em todo o organismo, inclusive danos ao sistema nervoso central. Embora os mecanismos pelos quais a hiperglicemia afeta os sistemas ainda não sejam totalmente compreendidos, estudos indicam relação entre o estado de hiperglicemia e a produção de espécies reativas de oxigênio e consequente dano em diversas moléculas biológicas. O presente estudo visa avaliar a expressão protéica da heme-oxigenase, pois a mesma, segundo a literatura, é induzida por estresse oxidativo e tem importante papel como defesa antioxidante em diabetes e em doenças cardiovasculares. Ademais, o estudo avalia também a expressão da tioredoxina, outra proteína que possui função protetora contra dano oxidativo sendo capaz de atuar na redução de grupos tióis.

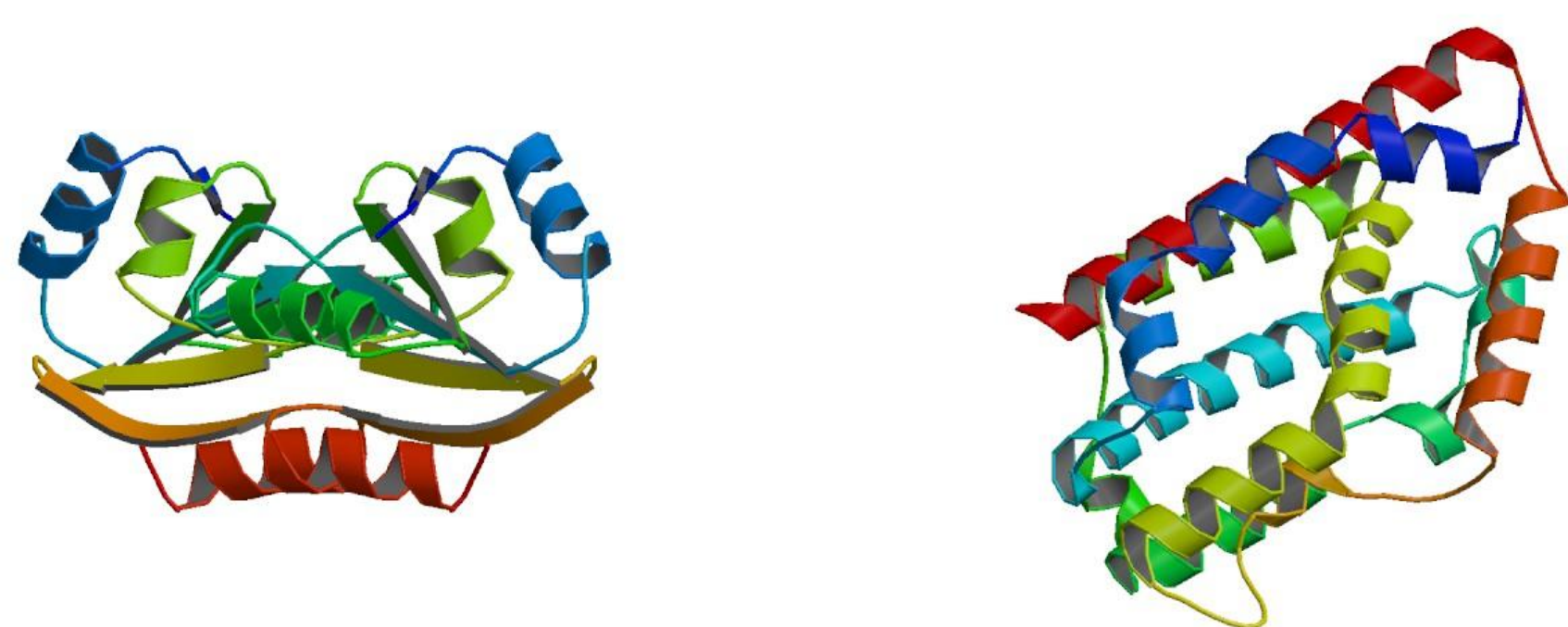
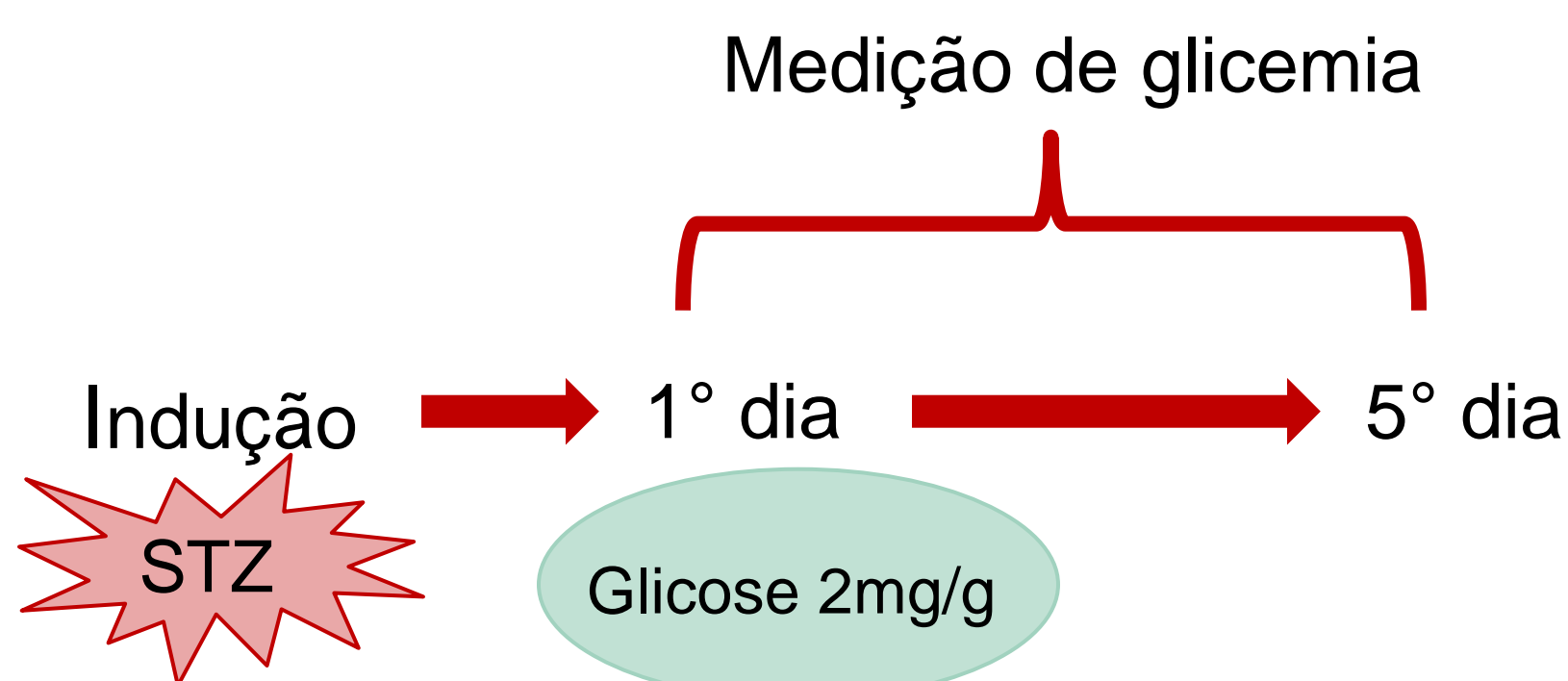


Figura 1: Estruturas tridimensionais das proteínas humanas tioredoxina e heme-oxigenase-2

Métodos

Para a realização do estudo, foram utilizados ratos Wistar com 5 dias de vida e divididos em grupo controle e grupo diabético. Os ratos pertencentes ao grupo diabético receberam dose única de STZ 100mg/Kg intraperitoneal (IP) para indução do modelo de hiperglicemia neonatal e os ratos do grupo controle receberam dose de veículo. No primeiro dia todos os animais receberam glicose 2mg/g (IP) e no quinto dia após a administração de STZ os animais foram eutanasiados. Para os testes, o cérebro total foi removido, homogeneizado e centrifugado. Foram considerados diabéticos ratos com a glicemia > 200mg/dL.



Esquema 1: Esquema representando o modelo de hiperglicemia neonatal.

Após a obtenção das amostras, foi feita a análise semiquantitativa por "Western blot" da expressão das proteínas heme-oxigenase e tioredoxina. Para a análise estatística foi aplicado o teste t de Student para amostras independentes, considerando um valor de $p > 0,05$ como significativo.

Resultados

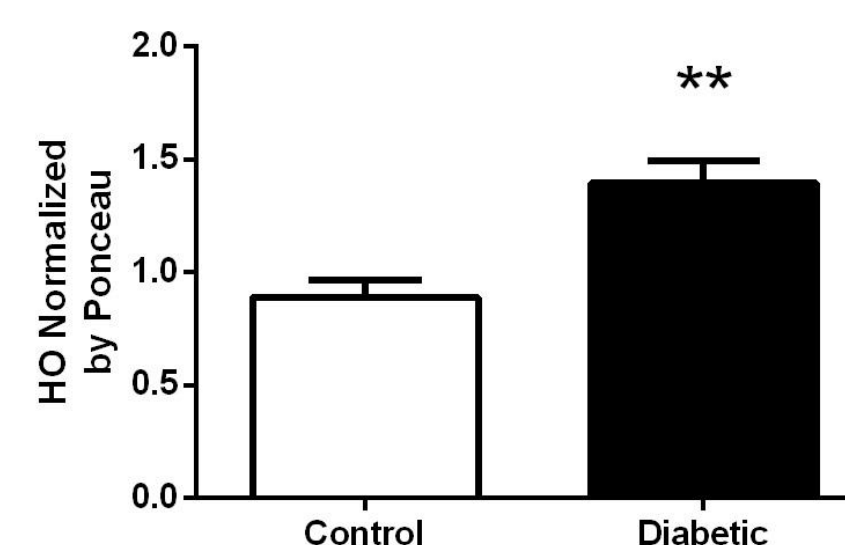
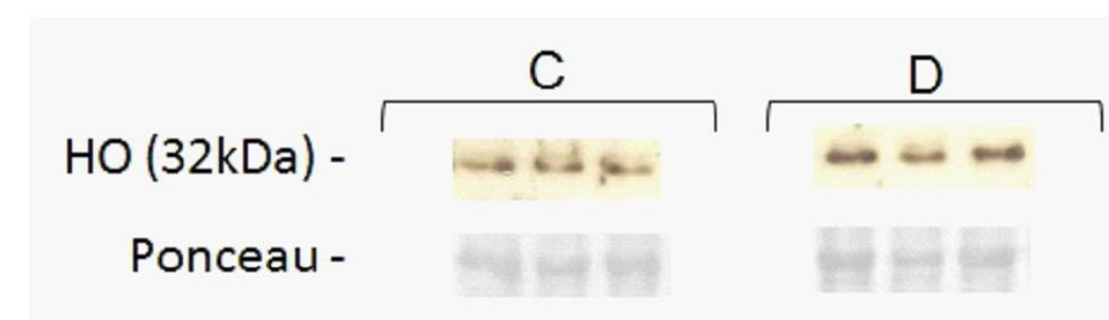


Figura 3: análise de Western blot sobre hiperglicemia neonatal induzida por STZ utilizando anticorpo de heme-oxigenase (HO). Os resultados são expressos em média \pm erro padrão (n = 7) para amostras independentes realizadas em duplicata. * $p < 0,05$ comparado ao controle (teste t de Student)

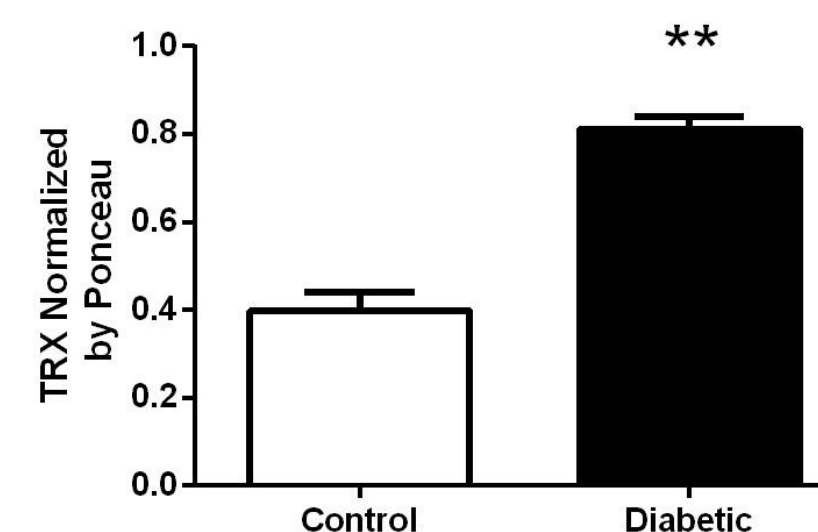
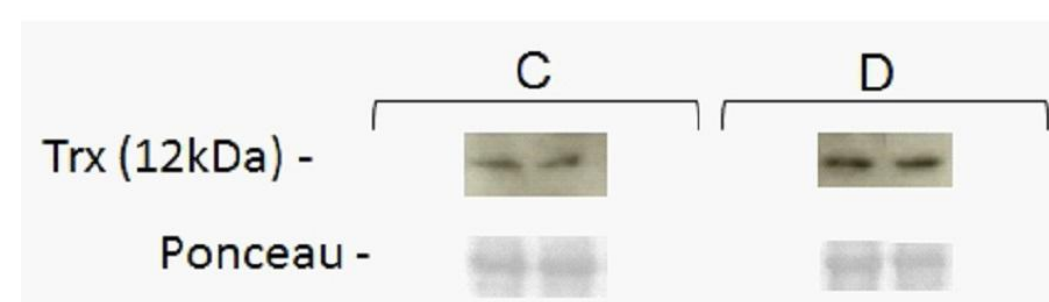


Figura 4: análise de Western blot sobre hiperglicemia neonatal induzida por STZ utilizando anticorpo de tioredoxina (Trx). Os resultados são expressos em média \pm erro padrão (n = 7) para amostras independentes realizadas em duplicata. * $p < 0,05$ comparado ao controle (teste t de Student)

Discussão e Conclusão

Os resultados nos mostram que a hiperglicemia neonatal é capaz de aumentar significativamente a expressão protéica da heme-oxigenase quando comparada a expressão protéica do grupo controle. Ademais, a hiperglicemia neonatal foi capaz de aumentar a expressão protéica da tioredoxina no grupo diabético quando comparada à média do grupo controle. Com base nesses resultados, podemos indicar que o cérebro dos ratos com hiperglicemia neonatal apresentaram um aumento na expressão das proteínas relacionadas a proteção ao estresse oxidativo (heme-oxigenase e tioredoxina), o que sugere um efeito contra regulatório em resposta a um possível aumento na formação de espécies reativas (Rosa et al., 2015).

Referências

- CHANG, K. C.; CHUNG, S. Y.; CHONG, W.S.; SUH, J.S.; KIM, S.H.; NOH, H.K.; SEONG, B.W.; KO, H.J.; CHUN, K.W. Possible superoxide radical-induced alteration of vascular reactivity in aortas from streptozotocin-treated rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 266(2), p. 992-1000, 1993.
- DALLE-DONNE, I. and ROSSI, R. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clinical Chemistry*, v. 52(4), p. 601-623, 2006.
- DIAS, J. C. A. e LIMA, W. P. Diabetes mellitus neonatal transitório – relato de caso. *Diabetes Clínica*, v. 02, p. 118-121, 2001.
- ERTL, T.; GYARMATI, J.; GAÁI, V.; SZABÓ, I. Relationship between hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Biology of Neonate*, v. 89(1), p. 56-59, 2006.
- ESTACIA, C.; SOUZA, F. C.; TISSOT, T. M. Diabetes mellitus neonatal: relato de caso. *Boletim Científico de Pediatria*, v. 4(1), 2015.
- LeBEL, C. P.; ISCHIROPOULOS, H.; BONDY, S.C. Evaluation of the probe 2',7'-dichlorofluorescein as an indicator of reactive oxygen species formation and oxidative stress. *Chemical Research in Toxicology*, v. 5(2), p. 227-231, 1992.
- ROSA, A. P.; JACQUES, C. E. D.; SOUZA, L. O.; BITTENCOURT, F.; MAZZOLA, P. N.; COELHO, J. G.; MESCKA, C. P.; DUTRA-FILHO, C. S. Neonatal hyperglycemia induces oxidative stress in the rat brain: the role of pentose phosphate pathway enzymes and NADPH oxidase. *Molecular and Cellular Biochemistry*, v. 403, p. 159 – 167, 2015.