

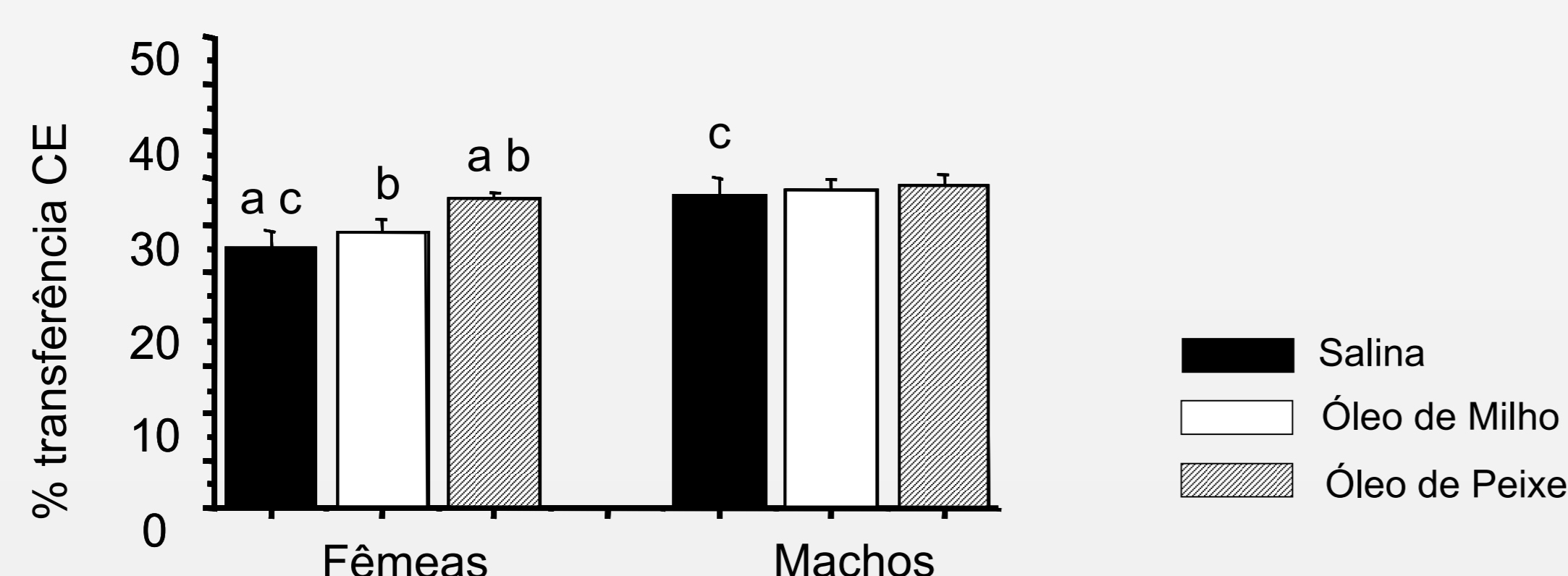
# RESPOSTA GÊNERO-ESPECÍFICA DA EXPRESSÃO DE GENES RELACIONADOS AO METABOLISMO LIPÍDICO APÓS TRATAMENTO DE CAMUNDONGOS QUE EXPRESSAM CETP COM ÁCIDOS GRAXOS POLI-INSATURADOS.

Silveira LP, Raposo HF, Oliveira HCF.  
 Depto. Fisiologia e Biofísica, UNICAMP, Campinas/SP.

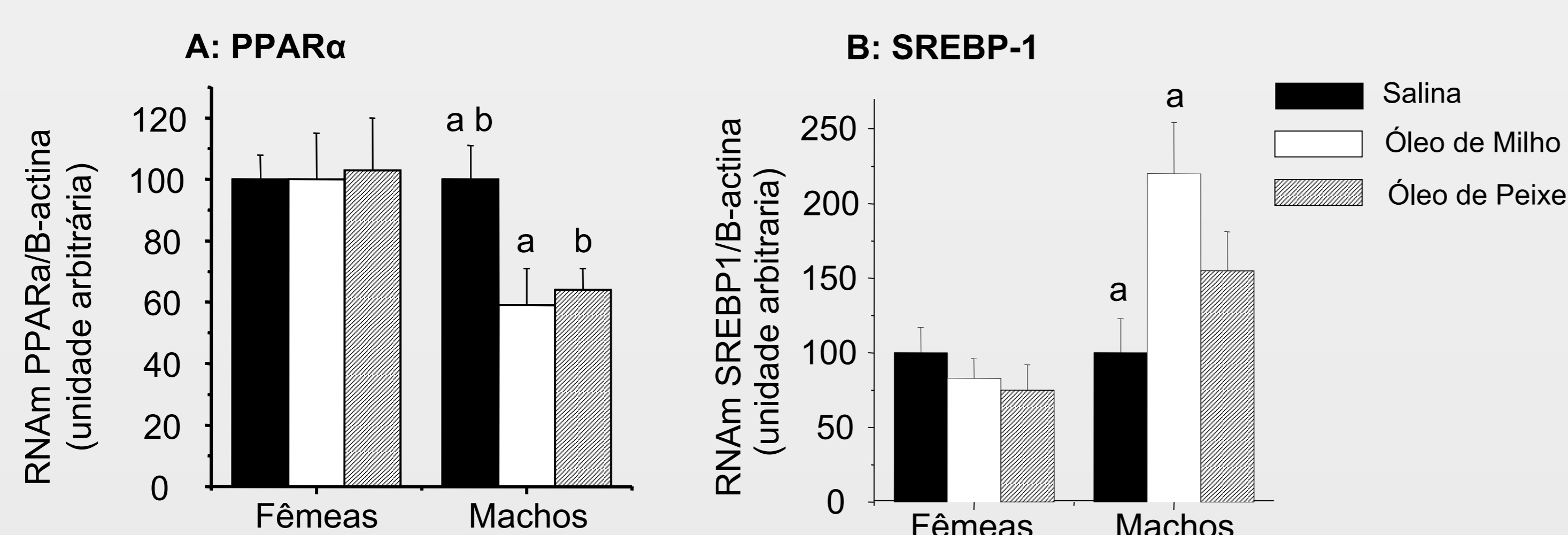
## INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Óleos de peixe e de milho são fontes de ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs) n-3 e n-6, respectivamente. Os PUFAs são ligantes naturais dos receptores ativados por proliferadores de peroxissomos (PPARs). Os PPARs controlam a expressão de diversos genes relacionados ao metabolismo lipídico. A proteína de transferência de colesterol éster (CETP) é uma proteína plasmática que modula o risco de aterosclerose.

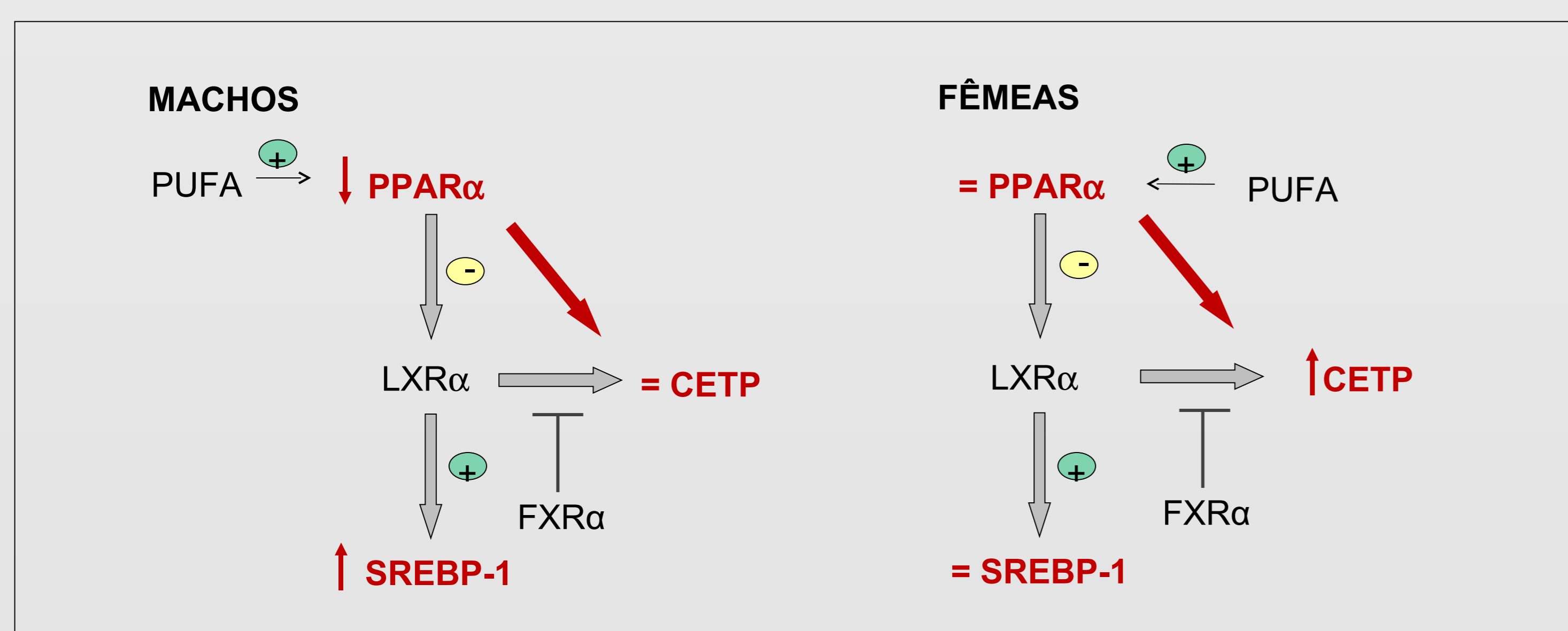
Este trabalho teve por objetivo investigar os efeitos da suplementação da dieta com PUFAs sobre a expressão hepática da CETP e de outros genes relacionados ao metabolismo lipídico.



**Figura 1. Atividade da CETP no plasma de machos e fêmeas tratados com óleo de peixe, óleo de milho ou salina.** Média ± EPM. Expoentes iguais indicam diferença estatística significante:  $p \leq 0,05$ . Teste t de Student.



**Figura 2: Expressão RNAm de PPARα (A) e SREBP-1 (B) no fígado de camundongos CETP machos e fêmeas tratados com óleo de peixe, óleo de milho ou salina.** Média ± EPM (4-5 por grupo). Expoentes iguais indicam diferença estatística significante:  $p \leq 0,05$ . Entre tratamentos: ANOVA, pós-teste Tukey-Kramer. Entre gêneros: Teste t de Student.



**Figura 3. Esquema explicativo para respostas gênero-específicas da expressão de genes do metabolismo lipídico.** De acordo com Cheema et al (2003), PPARα modularia negativamente LXRα que, por sua vez, regularia positivamente seu gene alvo SREBP-1. Assim, nos machos a redução de PPARα observada com o tratamento com os PUFAs, deixaria de reprimir LXRα, o qual induziria SREBP-1. A falta da resposta da CETP ao LXRα seria explicada pela diminuição de PPARα que atuaria diretamente na CETP. Nas fêmeas, a ativação de PPARα pelos PUFA reprimiria o LXRα, o qual por sua vez deixaria de estimular CETP (Luo & Tall, 2000) e SREBP-1. O aumento da CETP seria explicado por ação direta dos PPARα ativados pelos AG n-3 no gene da CETP.

## PROTOCOLO EXPERIMENTAL



Peso corporal	Peso relativo dos tecidos	Consumo de ração
Atividade da CETP (Ensaio isotópico)	Gordura hepática (método de Folch)	Expressão hepática de genes relacionados ao metabolismo lipídico (RT-PCR)

**Tabela 1.** Peso corporal final, consumo de ração, peso relativo dos tecidos e teor de gordura hepática em camundongos CETP machos (M) e fêmeas (F) tratados com óleo de peixe, óleo de milho ou salina durante 2 semanas.

		Salina	Milho	Peixe
Peso corporal (g)*	M	23,3 ± 0,54 (16)	23,8 ± 0,84 (16)	25,0 ± 0,69 (16)
	F	19,2 ± 0,57 (14)	20,0 ± 0,68 (14)	19,1 ± 0,43 (17)
Consumo ração em 14 dias (g)**	M	61,8 ± 2,44 (9)	61,5 ± 5,26 (9)	58,8 ± 3,31 (9)
	F	69,0 ± 4,95 (8)	59,2 ± 5,64 (8)	55,5 ± 4,86 (10)
Tecido adiposo perigonadal (%)	M	0,59 ± 0,05 (15)	0,59 ± 0,06 (17)	0,55 ± 0,05 (16)
	F	0,49 ± 0,14 (14)	0,51 ± 0,08 (14)	0,50 ± 0,07 (16)
Fígado (%)	M	4,34 ± 0,13 (15)	4,08 ± 0,10 (17)	4,31 ± 0,07 (16)
	F	<b>4,16 ± 0,08 (14)<sup>b</sup></b>	<b>4,05 ± 0,10 (14)<sup>c</sup></b>	<b>4,34 ± 0,05 (17)<sup>b,c</sup></b>
Gordura do fígado (%) (relativo ao peso do órgão)	M	<b>6,94 ± 0,29 (11)<sup>f,g</sup></b>	<b>5,56 ± 0,31 (11)<sup>f</sup></b>	<b>5,64 ± 0,25 (10)<sup>g</sup></b>
	F	6,02 ± 0,46 (8)	6,99 ± 0,50 (8)	6,82 ± 0,39 (10)

Média ± EPM (n). \*Peso corporal no final do estudo, \*\*Consumo acumulado nas 2 semanas de tratamento. Expoentes iguais indicam diferença estatística significante. Teste t-Student:  $p < 0,05$ .

## Conclusão:

O tratamento com ácidos graxos poliinsaturados induziu respostas gênero-específicas no padrão de expressão gênica de fatores de transcrição, causando aumento da expressão hepática de SREBP-1 e redução de PPARα em machos. Apenas nas fêmeas o óleo de peixe provocou aumento da atividade da CETP, provavelmente por ativação de PPARα. Apenas nos machos foi verificada redução do teor de gordura hepática.