

MIGUEL LUIZ BATISTA JÚNIOR

**“ALTERAÇÕES NA PRODUÇÃO DE TNF- α E IL-10 NO
MÚSCULO ESQUELÉTICO DE RATOS COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA SECUNDÁRIA A INFARTO
DO MIOCÁRDIO: POSSÍVEL EFEITO
ANTIINFLAMATÓRIO DO TREINAMENTO AERÓBIO
MODERADO”**

**Tese apresentada ao Instituto de Ciência
Biomédicas da Universidade de São
Paulo, para obtenção do Título de
Doutor em Ciências (Biologia Celular e
Tecidual).**

**São Paulo
2007**

MIGUEL LUIZ BATISTA JÚNIOR

**“ALTERAÇÕES NA PRODUÇÃO DE TNF- α E IL-10 NO
MÚSCULO ESQUELÉTICO DE RATOS COM
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA SECUNDÁRIA A INFARTO
DO MIOCÁRDIO: POSSÍVEL EFEITO
ANTIINFLAMATÓRIO DO TREINAMENTO AERÓBIO
MODERADO”**

**Tese (doutorado) apresentada ao
Instituto de Ciência Biomédicas da
Universidade de São Paulo, para
obtenção do Título de Doutor em
Ciências (Biologia Celular e Tecidual).**

**Área de concentração:
Biologia Celular e Tecidual**

**Orientador:
Prof. Dr. Antonio Herbert Lancha
Júnior**

**São Paulo
2007**

DEDICATÓRIA

À minha Inha.

À minha mãe Dona Marli, meus irmãos Márcio e Paula.

Em especial ao saudoso Prof. Costa Rosa (GG).

AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório de Metabolismo do Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento do Instituto de Ciência Biomédicas da Universidade de São Paulo. À todos que a passaram pelo laboratório e tiveram a oportunidade de conviver em uma comunidade “comuno-anarquica-sindicalista”.

A professora Dra. Marília Seelaender, que foi durante esses dois últimos anos, amiga, “mãe adotiva”, “chefa” e co-orientadora. Muito obrigado pela atenção, paciência, sabedoria e generosidade.

Aos Professores Dr. Antonio Carlos Lopes e Renato Delascio Lopes, da Disciplina de Clínica Médica, da Escola Paulista de Medicina, pela indispensável e generosa ajuda.

À professora Dr. Patrícia Chakur Brum do Laboratório de Fisiologia Celular e Molecular do Exercício da EEFÉ/USP, pela indicação ao Laboratório do GG, pela participação em bancas e críticas construtivas e pelo indispensável apoio técnico. As técnicas de laboratório Katt Mattos e Marcele Coelho pela “precisão cirúrgica”.

Ao professor Dr. Antonio Herbert Lancha Júnior, que diante os percalços da vida, aceitou incondicionalmente ser meu orientador. Muito obrigado.

Aos meus familiares e amigos que vibraram com minhas conquistas mesmo sem entender nada do que faço.

Aos amigos do Laboratório de Metabolismo do ICB/USP que proporcionaram um ambiente de trabalho agradável e prazeroso.

Em especial ao “Ronaldinho Wistar Fenômeno”, Eivor “Japão”, Alex Shimura “Ushida”, Fabio Lira “Fio” e José Rosa Neto “JosecãoDogcachorro” pela dedicação, profissionalismo que permitiu a realização deste estudo e pela grande amizade.

Aos novos amigos do Laboratório de Lípidos, em especial a Emília e Dani.

À todos aqueles, professores, funcionários do ICB, pessoal da xérox, que de certa forma, participaram de nossa formação nesses dez anos de ICB, desde a iniciação científica. Não ousaria sequer tentar citar um por um, pois foram tanto e não quero cometer uma gafe, que neste momento seria imperdoável. Em especial ao Professor Dr. Jarbas Arruda Bauer pelo entusiasmo, amor à profissão e pelas conversas sobre didática do ensino, etc, etc....

À professora Dr. Regina Batista da Costa da Universidade de Mogi das Cruzes, que nos permitiu a conclusão dos últimos experimentos em seu laboratório, sem os quais não haveríamos terminado nossa Tese. Muito obrigado.

**“Só se pode concertar uma
máquina conhecendo-se as peças e
sua utilização”**
François Jacob

RESUMO

Batista ML, Jr. Alterações na produção de TNF- α e IL-10 no músculo esquelético de ratos com insuficiência cardíaca secundária a infarto do miocárdio: Possível efeito antiinflamatório do treinamento aeróbio moderado [Tese]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2007.

O propósito deste estudo foi investigar o efeito do treinamento aeróbio moderado com corrida em esteira ergométrica para ratos Wistar com insuficiência cardíaca (IC) secundária a infarto do miocárdio (IM). Além disso, investigou-se a produção e expressão do gene fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina-10 (IL-10) no músculo sóleo e extensor digital longo (EDL) desses animais. Para testar essa hipótese, foram utilizados ratos Wistar (4-6 semanas de vida) submetidos à toracotomia esquerda com oclusão do ramo da artéria coronária descendente anterior esquerda sem reperfusão (IM) e/ou o mesmo procedimento cirúrgico, porém, sem o rompimento do pericárdio e a ligação da artéria coronária descendente anterior esquerda “Sham”. Após um período de 4 a 6 semanas, os animais foram submetidos à análise ecocardiográfica e divididos nos seguintes grupos experimentais: falso operado e mantidos sedentário (Sham-S), operado e mantidos sedentário (IM-S), falso operado e submetido ao protocolo de treinamento aeróbio (Sham-T) e Operado (IM-T) e submetido ao protocolo de treinamento aeróbio. Os animais do grupo treinado foram submetidos a corridas em esteira ergométrica para ratos (0% inclinação a 13-20 m/m) durante 60 min/dia, 5 dias / semana, por um período de 8-10 semanas, enquanto os ratos sedentários tiveram atividade limitada e controlada. No presente estudo, o grupo IM-S apresentou aumento na expressão do gene nos níveis teciduais do TNF- α , que ocorreu simultaneamente a diminuição da IL-10 no músculo soleo, sem alterações no EDL. Por esse motivo, a razão IL-10/ TNF- α , expressão do gene NF- κ Bp65 e a correlação entre IL-10 e NF- κ Bp65 foram investigadas. O aumento na razão IL-10/ TNF- α deveu-se tanto ao aumento dos níveis teciduais do TNF- α como da diminuição da IL-10 dos níveis teciduais. Observamos também a correlação positiva entre a diminuição na expressão do gene IL-10 e o aumento do gene NF- κ Bp65 no grupo IM-S. O protocolo de treinamento aeróbio adotado em nosso estudo reverteu as alterações decorrentes do IM, reduzindo tanto expressão do gene como os níveis teciduais do TNF- α no grupo IM-T, quando comparado ao IM-S no músculo sóleo. Simultaneamente, foi observado aumento nos níveis teciduais da IL-10, fato que foi mais pronunciado quando avaliado pela diminuição na razão IL-10/ TNF- α . Ainda, após o programa de treinamento aeróbio, a correlação positiva entre a diminuição na expressão do gene IL-10 e o aumento do gene NF- κ Bp65 desaparece no grupo IM-T. Concluímos que o treinamento aeróbio por nós adotado demonstrou ser eficiente em reduzir os níveis de TNF- α no músculo sóleo, bem como aumentar os níveis de IL-10 no mesmo tecido, sem alterar esses parâmetros no músculo EDL. Por sua vez, esse efeito foi apenas evidente no grupo de animais com IC secundária a IM, sugerindo um “efeito antiinflamatório” induzido pelo treinamento físico, que fica mais evidente em tecidos onde há o predomínio das citocinas pró-inflamatórias.

Palavras-chave: Treinamento aeróbio; Insuficiência cardíaca animal; Músculo esquelético; Citocinas; Inflamação.

ABSTRACT

Batista ML, Jr. Changes in skeletal muscle TNF- α e IL-10 production of post myocardial infarction heart failure rats: Possible anti-inflammatory effect of moderate endurance training [PhD Thesis]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2007.

The aim of this study was to investigate the effect of endurance training in treadmill running to post myocardial infarction (MI) heart failure (HF) Wistar rats. We also investigate the tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-10 (IL-10) levels and gene expression in rat *soleus* and extensor *digitorum longus* (EDL). To evaluate our hypothesis, Wistar rats (4-6 weeks) were undergone to left thoracotomy with ligation of the left coronary artery or Sham operations. After 4 weeks, echocardiography was performed and animals randomized divided into: control (Sham-operated) and MI (ligation of the left coronary artery) animals were randomly assigned to either a sedentary (Sham-operated sedentary and MI sedentary) or a trained group (Sham-operated trained and MI trained). Trained rats ran on a treadmill (0% grade at 13-20 m/m) for 60 min/day, 5 days / week, for 8-10 weeks, whereas sedentary rats had only limited and controlled activity). An increase in both TNF- α muscular level and gene expression were observed at the same time that IL-10 levels were decreased in soleus, without changes in EDL. Thus, IL-10/ TNF- α ratio, NF- κ Bp65 gene expression and correlation IL-10 and NF- κ Bp65 were investigated in rat *soleus* muscle. The IL-10/ TNF- α ratio increase was due to both TNF- α muscular level increase, as well as IL-10 decrease. It was also observed a positive correlation between IL-10 gene expression decrease and NF- κ Bp65 gene expression increase in IM-S group. Endurance training protocol herein adopted was able to reverse induced-changes in IM rats, showing decrease in both TNF- α *soleus* muscular level and gene expression of IM-T group when compared to IM-S group. Simultaneously, an increase in IL-10 levels was observed, and this fact was more evident when evaluated through IL-10/ TNF- α ratio decrease. It is also important to mention that, after endurance training period, a positive correlation between IL-10 and NF- κ Bp65 gene expression disappears in IM-T group. We conclude that endurance training herein adopted seems to be effective to reduce TNF- α levels in rat *soleus* muscle, as well as increase IL-10, without changes in EDL muscle. Therefore, this effect was just evident in post-MI HF rats, suggesting that an “anti-inflammatory effect” induced by exercise training seems to be more evident in tissues where pro-inflammatory cytokine is predominant.

Key-words: Endurance training; Animal heart failure; Skeletal muscle; Cytokine; Inflammation.

Gracias por visitar este Libro Electrónico

Puedes leer la versión completa de este libro electrónico en diferentes formatos:

- HTML(Gratis / Disponible a todos los usuarios)
- PDF / TXT(Disponible a miembros V.I.P. Los miembros con una membresía básica pueden acceder hasta 5 libros electrónicos en formato PDF/TXT durante el mes.)
- Epub y Mobipocket (Exclusivos para miembros V.I.P.)

Para descargar este libro completo, tan solo seleccione el formato deseado, abajo:

