

# IMPACTO DO DIABETES MELLITUS INDUZIDO POR ALOXANA NA EXPRESSÃO HEPÁTICA DAS PROTEÍNAS MITOCONDRIAIS PGC1A E NDUFV2 DE RATOS: EFEITO DO TRATAMENTO COM TRIIODOTIRONINA (T3)

**Autores:** BARCELLOS, J.; LIMA, Y. C.; MORENO, A. C. R.; NUNES, M. T.

Laboratório de Fisiologia Endócrina – Regulação Hormonal da Expressão Gênica – ICB/USP

**Palavras-chave:** hormônios tireoidianos, mitocôndria, diabetes *mellitus*.

**INTRODUÇÃO:** O diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune, caracterizada por hiperglicemia persistente decorrente da destruição das células  $\beta$ -pancreáticas. Estudos de nosso laboratório mostraram que a indução de DM por Aloxana em ratos leva a um estado de hipotireoidismo primário, e que a administração de T3 promove melhora da homeostase glicêmica. Sabe-se que os hormônios tireoidianos (HTs) exercem um impacto importante na mitocôndria e cadeia respiratória, enquanto o DM1 resulta em disfunções mitocondriais. O presente estudo investigou a expressão gênica e proteica de PGC1a (regulador da biogênese mitocondrial) e NDUFV2 (presente no complexo I da cadeia respiratória) em fígado de ratos induzidos ao DM por aloxana, tratados ou não com T3. **METODOLOGIA:** O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética e Cuidados com Animais da Universidade de São Paulo (n°103/2016). Ratos *Wistar* (~250g), foram induzidos ao DM por Aloxana (150 mg/kg p.c.,ip) (grupo DM; n=11), sendo parte deles tratada com T3 (1,5  $\mu$ g/100g p.c.,ip) (grupo DM+T3; n=12), e parte seguiu na condição controle (grupo não diabético) (n=10), por 28 dias. Os animais foram decapitados, e o sangue colhido para avaliar TSH e glicemia. O fígado foi removido e feita a análise da expressão dos genes *Pgc1a* e *Ndufv2* por RT-qPCR e das proteínas codificadas por eles por Western Blotting. **RESULTADOS:** A elevação do TSH no grupo DM1 (p=0,04 vs C) corrobora nossos dados anteriores de que ratos DM apresentam hipotireoidismo, o que avaliza o tratamento do DM com T3 (p<0,0001 vs DM1; p=0,002 vs C). A elevada glicemia do grupo DM (p<0,0001 vs C) também foi reduzida pelo tratamento com T3 (p<0,0001 vs DM). O conteúdo do mRNA de *Ppargc1a* apresentou-se aumentado nos grupos DM (p=0,001) e DM+T3 (p=0,0002) em

comparação ao C, sem alterações significativa do conteúdo proteico. Quanto ao conteúdo do mRNA de *Ndufv2*, foi observado aumento no grupo DM+T3 em comparação ao grupo C ( $p=0,04$ ), e seu conteúdo proteico também aumentou no grupo DM+T3 (vs DM  $p=0,04$  e C  $p=0,001$ ) e DM (vs C  $p=0,04$ ).

**CONCLUSÃO:** O estudo conclui que no fígado de ratos DM, o tratamento com T3 regula positivamente a expressão dos genes *Ppargc1a* e *Ndufv2* e aumenta o conteúdo da NDUFV2. Esta proteína pertence ao complexo 1 da fosforilação oxidativa, e está envolvida no transporte de elétrons e produção de ATP. É possível que no DM, a elevada oxidação de ácidos graxos possa explicar o aumento da sua expressão, o que também ocorre no grupo DM+T3. No entanto, o conteúdo de NDUFV2 também está aumentado no estresse oxidativo, o que também ocorre no DM, de modo que estudos futuros serão necessários para identificar a causa desse aumento.