	Universidade Estadual de Maringá
	Programa de Pós-graduação em Bioquímica
	Discente: Naiara Cristina Lucredi
	Título: Efeitos do metilglioxal sobre o metabolismo hepático e papel do nad ⁺ na evolução da fibrose induzida por glicotoxinas no fígado


RESUMO GERAL

INTRODUÇÃO: A doença hepática crônica (DHC) tem como principal etiologia, a doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD). Esta última é associada a aumentos na produção celular de glicotoxinas, metilglioxal (MG) e produtos finais de glicação avançada (AGE). No entanto, pouco se sabe a respeito dos efeitos destas sobre metabolismo energético de células hepáticas saudáveis e o mecanismo pelo qual estas glicotoxinas levam à progressão do fígado saudável para DHC. Esta última está também associada com senescência celular e os baixos níveis de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺) parecem envolvidos neste processo. Desta forma, este estudo investigou os efeitos do MG sobre o metabolismo energético hepático e o papel do NAD⁺ no desenvolvimento da fibrose hepática induzida por MG e AGEs obtidos de fonte exógena (alimento).

MÉTODOS: Para avaliar o metabolismo hepático, ratos Wistar foram injetados (i.p.) com salina, 100 ou 200 mg/kg de MG por 7 dias ou ainda com 25 mg/kg de MG por 30 dias. As vias metabólicas foram determinadas no fígado de ratos em perfusão e a atividade respiratória em mitocôndrias isoladas, expressão de genes envolvidos na inflamação foram avaliados em fígado. Para investigar o papel do NAD⁺ no desenvolvimento de fibrose hepática induzida por glicotoxinas, camundongos C57BL/6J foram tratados conforme dois protocolos: (1) 200 mg/kg de albumina (BSA) ou 200 mg/kg de AGEs por via oral (gavage diária por 6 semanas) e (2) 5 mL/kg de salina (PBS) ou 100 mg/kg de MG i.p. por 6 semanas (diário nas duas primeiras seguido por duas vezes por semana no período restante). O anticorpo Ab68, foi administrado ip duas vezes por semana para elevar os níveis teciduais de NAD⁺.

RESULTADOS E DISCUSSÃO: Nos ratos, a administração de MG (ip) causou inflamação sistêmica e alterações metabólicas semelhantes às doenças associadas com catabolismo generalizado, como redução da ingestão alimentar, perda de massa magra, aumento da lipólise e menor ganho de peso corporal. Para definir o papel do NAD⁺ no processo, foram realizados experimentos com camundongos C57BL/6J. O tratamento oral de camundongos com AGEs não afetou o ganho de peso, a ingestão alimentar, a homeostase glicêmica e o desempenho do exercício físico. O MG diminuiu a proporção de sobrevivência, a massa magra, o tecido adiposo e causou resistência insulínica e comprometimento do exercício físico. O tratamento com MG combinado com o anticorpo Ab68 aumentou os níveis de NAD⁺ e reverteu grande parte desses efeitos, mostrando que o mesmo diminui a toxicidade do MG. Tanto o MG quanto os AGEs causaram fibrose hepática com ativação de células estreladas (HSC) e, quando combinados com Ab68, ambos fenômenos foram diminuídos, da mesma forma que o estresse oxidativo foi reduzido e a detoxificação de MG aumentada.

CONCLUSÃO: O MG causou em ratos saudáveis inflamação sistêmica de alto grau, dano hepático moderado e catabolismo excessivo. As alterações

	Universidade Estadual de Maringá
	Programa de Pós-graduação em Bioquímica
	Discente: Naiara Cristina Lucredi
	Título: Efeitos do metilglioxal sobre o metabolismo hepático e papel do nad ⁺ na evolução da fibrose induzida por glicotoxinas no fígado

metabólicas são semelhantes às doenças associadas com catabolismo corporal generalizado particularmente a cirrose hepática. Tanto MG quanto AGE causam fibrose hepática e podem contribuir para o desenvolvimento de DHC, enquanto que o aumento dos níveis de NAD⁺ ameniza este fenômeno.

Palavras-Chave: Glicotoxinas, metilglioxal (MG), produtos finais de glicação avançada (AGEs), metabolismo hepático, cirrose, NAD⁺.