

REGULAÇÃO DA MORTE DE NEUTRÓFILOS HUMANOS INDUZIDA POR ÁCIDOS GRAXOS

Nome

Raquel Freitas Zambonato

Orientadora

Tania Cristina Pithon-Curi

Instituição: Universidade Cruzeiro do Sul

Introdução

O efeito dos ácidos graxos (AG) na morte de leucócitos tem sido estudado principalmente em linfócitos humanos e em linhagens de Jurkat e Raji. No entanto, existem poucos estudos sobre o efeito deste metabólito em neutrófilos.

Objetivo

O objetivo deste trabalho é verificar os mecanismos envolvidos na apoptose de neutrófilos induzida por ácidos graxos.

Metodologia

Investigamos o efeito dos seguintes AG: esteárico (18:0), oléico (18:1) e docosahexaenóico (DHA, 22:6). Neutrófilos humanos foram previamente tratados durante 30 minutos, 1, 2 e 3 h com concentração não tóxica 100 μM e tóxica 200 μM do ácido esteárico; 250 μM dos ácidos oléico e DHA. O efeito destes sobre a expressão da proteína pró-apoptótica (Bax) foi determinado por western blotting. As vias de indução da morte extrínseca, com participação de receptores de membrana (caspase 8) e intrínseca, com participação da mitocôndria (caspase 9 e caspase 3) foram avaliadas através da determinação da atividade das caspases por fluorimetria.

Resultados

O tratamento dos neutrófilos com estaurosporina (1 mM) estimulou a atividade da caspase 9 após 1 h de incubação, não havendo diferença na ativação desta após 2 e 3 h. Já a ativação da caspase 3 foi mais tardia ocorrendo somente após 2 e 3 h de incubação. O tratamento dos neutrófilos com concentração tóxica dos ácidos esteárico, oléico e DHA induziu uma cinética de ativação diferente da caspase 9. O ácido DHA (250 μM) não alterou a atividade da caspase 9 nos neutrófilos após 30 minutos, 1, 2 e 3 horas de incubação. No entanto, os ácidos oléico (250 μM) e esteárico (200 μM) ativaram esta caspase após 30 minutos e 1 hora de incubação, respectivamente. A ativação da caspase 3 foi igual para os ácidos graxos testados, sendo ativada a partir de 2 h de incubação. Além disso, os ácidos oléico e DHA em concentração tóxica (250 μM) aumentaram a expressão da proteína pró apoptótica Bax nos neutrófilos cultivados por 3 h. Em conclusão, os ácidos graxos podem induzir morte de neutrófilos por vias diferentes.

Bibliografia

- Akgul, C., Moulding, D.A., Edwards, S.W. (2001). Molecular control of neutrophil apoptosis. *FEBS Lett.*487: 318-322.
- Martins de Lima, T., Gorjao, R., Hatanaka, E., Cury-Boaventura, M.F., Portioli Silva, E.P., Procopio, J., Curi, R. (2007). Mechanisms by which fatty acids regulate leucocyte function. *Clin Sci (Lond)*.113: 65-77.
- Cury-Boaventura, M.F., Gorjao, R., de Lima, T.M., Newsholme, P., Curi, R. (2006). Comparative toxicity of oleic and linoleic acid on human lymphocytes. *Life Sci.*78: 1448-1456.
- Katsoulis, E., Mabley, J.G., Samai, M., Green, I.C., Chatterjee, P.K. (2009). alpha-Linolenic acid protects renal cells against palmitic acid lipotoxicity via inhibition of endoplasmic reticulum stress. *Eur J Pharmacol.*623: 107-112.
- Levada-Pires, A.C., Cury-Boaventura, M.F., Gorjao, R., Hirabara, S.M., Puggina, E.F., Peres, C.M., Lambertucci, R.H., Curi, R., Pithon-Curi, T.C. (2008). Neutrophil death induced by a triathlon competition in elite athletes. *Med Sci Sports Exerc.*40: 1447-1454.