

Avaliação do sistema renina-angiotensina no cérebro de ratos manipulados no período neonatal.

Patrícia da Silva Scherer¹, Daniela Livinalli Rodriguez¹, Fernanda Cristina de Mesquita¹, Bruna Silva de Borba¹, Márcio Vinícius F. Donadio², Jarbas Rodrigues de Oliveira¹, Denizar Alberto da Silva Melo² (orientador).

¹Faculdade de Biociências, PUCRS, Departamento de Biologia Celular e Molecular ; ² Faculdade de Enfermagem, Nutrição e Fisioterapia, PUCRS.

Resumo

Introdução

A manipulação neonatal é considerada uma intervenção que ocasiona efeitos duradouros no comportamento emocional e na reatividade ao estresse em animais adultos e tem sido usada como um modelo experimental para examinar os mecanismos pelos quais mudanças ambientais precoces podem afetar o sistema neural, conduzindo a alterações comportamentais e mudanças neuroendócrinas (Severino et al.,2004).

Muitos pesquisadores entendem o estresse como uma situação de ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, representado principalmente pela elevação dos níveis de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). Outros sugerem que a ativação de outros sistemas com ou sem elevação do ACTH pode refletir em distúrbios da homeostasia induzidos pelo estresse (Pacák et al.,2001). O período imediatamente após o nascimento é um período crítico quando o cérebro imaturo é permanentemente alterado por hormônios esteróides gonadais e da supra-renal (Gomes et al.,1999). Muitos autores têm proposto que os efeitos da manipulação neonatal são mediados por mudanças na interação mãe-filhote, a mudança de comportamento da mãe e essa diferença na interação medeiam o efeito da manipulação no desenvolvimento endócrino e nas respostas comportamentais ao estresse.

Além disso, estudos mostram que a manipulação neonatal pode afetar a regulação dos receptores da angiotensina II no sistema nervoso central, bem como mecanismos de regulação do equilíbrio hidroeletrolítico (Donadio et al., 2009), além de provocar uma redução no número de neurônios em regiões específicas do sistema nervoso central, como mostraram estudos prévios.

O sistema renina-angiotensina (SRA) é uma cascata coordenada por hormônios, e acaba na produção de Angiotensina II. Esse sistema tem papel fundamental nos mecanismos de inflamação e defesa de células e tecidos do organismo. A angiotensina II é o principal hormônio efetor nessa cascata (Lin et al.,2009), e liga-se a dois tipos de receptores: AT₁ e AT₂. O receptor AT₁ parece ter funções ligadas à proliferação celular, enquanto o receptor AT₂ tem funções opostas como apoptose e inibição de crescimento. O objetivo dessa pesquisa foi avaliar o efeito da manipulação neonatal sobre o SRA cerebral de ratos.

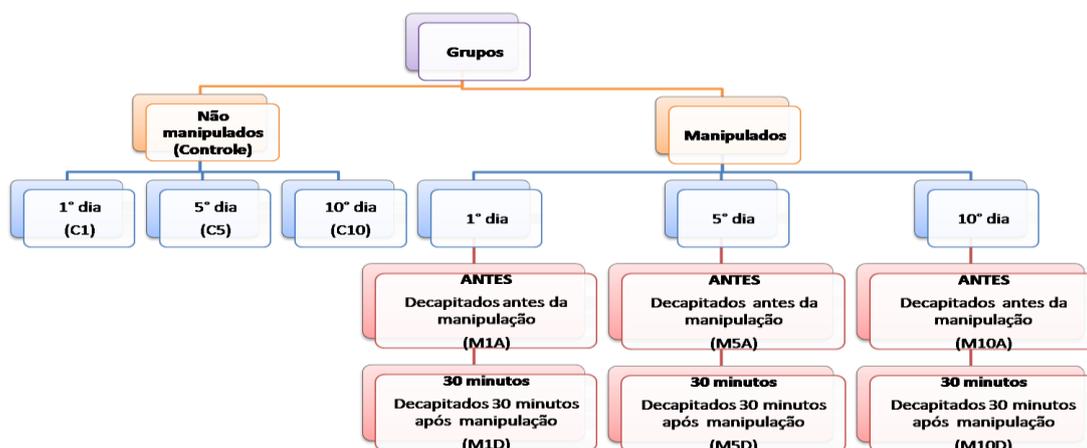
Metodologia

Os animais foram divididos em dois grandes grupos:

Não manipulados (controle): animais que não sofreram qualquer tipo de manipulação até o dia 10 após o nascimento.

Manipulados: os animais foram manipulados por 1 minuto por dia, durante os 10 primeiros dias de vida, sendo o dia do nascimento considerado como dia zero. Os animais foram levados para o biotério, e os filhotes separados da mãe, que foi mantida em uma caixa ao lado, e manipulados, todos juntos, acima do ninho, gentilmente.

Os animais foram redistribuídos nos seguintes grupos conforme a figura abaixo:



Foi coletado o cérebro dos animais pertencentes aos grupos previamente descritos, e avaliado parâmetros do SRA, como a expressão de renina e de receptores de angiotensina (AT₁ e AT₂) por transcrição reversa seguida da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR). As análises laboratoriais foram feitas através da análise de RNA mensageiro através da (RT-PCR). O soro foi coletado e a concentração de angiotensina II mensurada utilizando-se um kit ELISA.

Os resultados foram expressos em média (\pm EPM) e as comparações foram realizadas através de uma análise da variância de duas vias (ANOVA), seguidas pelo pós-teste de Bonferroni. O nível de significância adotada foi de $p < 0,05$.

Resultados

Verificou-se que os animais manipulados apresentaram aumento na expressão do receptor de AT₂ no cérebro ($p = 0,039$) quando comparados os grupos M1A e M1D. Ocorreu também um aumento da angiotensina II no 1º dia de manipulação ($p = 0,01$) e no 10º dia de manipulação ($p = 0,002$). Não foram encontradas diferenças significativas nos receptores AT₁ e nem na expressão de renina.

Conclusão

Os resultados indicam que a manipulação neonatal altera o sistema renina-angiotensina aumentando a expressão do receptor AT₂ e a concentração sérica de angiotensina II. Assim, é possível que o SRA esteja envolvido nas alterações de desenvolvimento previamente descritas, considerando o papel apoptótico do receptor AT₂. No entanto, a alteração da expressão dos receptores de angiotensina II foi apenas transitória, indicando que, embora efeitos fisiológicos e estruturais pudessem ser induzidos no momento, não houve uma mudança permanente na expressão desses receptores.

Referências

1. Donadio M.V; Jacobs S.; Corezola K.L.; Melo D.A.; Dias H.B.; Reichel C.L.; Franci C.R.; Jeckel-Neto E.A.; Lulhier F.; Oliveira J.R.; Sanvitto G.L. Neonatal Handling Reduces Renal Function in Adult Rats. *Kidney & Blood Pressure Research*, v.32, p. 286-292, 2009.
2. Gomes C.M.; Frantz P.J.; Sanvitto G.L.; Anselmo-Franci J.A.; Lucion A.B.. Neonatal handling induces anovulatory estrous cycles in rats. ***Brazilian Journal of Medical and Biological Research***, v. 32, p. 239-1242, 1999.
3. Lin J.; Hu F.B.; Qi L.; Curhan G.C. Genetic polymorphisms of angiotensina-2 type I receptor and angiotensinogen and risk of renal dysfunction and coronary heart disease in type 2 diabetes mellitus. ***Biomed Central Nephrology***, v.10, n.9, p. 1-8, 2009.
4. Pacák K.; Palkovits M. Stressor Specificity of Central Neuroendocrine Responses: Implications for Stress-Related Disorders. ***Endocrine Reviews***, v. 22, n. 4, p. 502–548, 2001.
5. Severino G.S.; Fossati I.A.M.; Padoin M.J.; Gomes C.M.; Trevizan L.; Sanvitto G.L.; Franci C.R.; Anselmo-Franci J.A.; Lucion A.B. Effects of neonatal on the behavior and prolactin stress response in male and female rats at various ages and estrous cycle phases of females. ***Physiology & Behavior***, v. 81, p. 489-498, 2004.