



Papel da resolvina D2 e do ácido graxo poli-insaturado ômega-3 na atenuação da colite experimental induzida por DSS

Bruna Biazon Palma*, Lívia Bitencourt Pascoal, Fábio Henrique Chaim, Bruno Lima Rodrigues, Lício Augusto Velloso, Raquel Franco Leal.

Resumo

Estudos recentes destacam a participação de mediadores lipídicos, como as resolvinas, na resolução da inflamação, sugerindo um possível uso terapêutico dessas moléculas na inflamação crônica. A fim de obter uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos nesse processo, este estudo investigou o papel da Resolvina D2 (RvD2) e de seu precursor, o ácido graxo poli-insaturado ômega-3, na mucosa intestinal de camundongos com colite experimental induzida por DSS. Foram avaliados o índice de atividade da doença (IAD), a variação de peso e ingestão de dieta, bem como a expressão de citocinas pró-inflamatórias e de enzimas envolvidas na biossíntese da RvD2. Os animais expostos ao DSS, apresentaram maior IAD, perda de peso e redução da ingestão alimentar, além de maior expressão de citocinas pró-inflamatórias e redução das enzimas ativas na síntese da RvD2. Esses parâmetros, entretanto, foram atenuados significativamente nos animais desafiados com a dieta ômega-3.

Palavras-chave:

Doença inflamatória intestinal, mediadores lipídicos, colite experimental.

Introdução

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são idiopáticas e evidenciadas por uma inflamação crônica do trato gastrointestinal. Usualmente, as terapias indicadas para as DII são sulfassalazina, corticosteroide, imunomodulador e terapia biológica. Entretanto, novas estratégias terapêuticas envolvendo o processo inflamatório estão sendo propostas. Sabe-se que a resolução da inflamação é um evento dinâmico, regulado por mediadores lipídicos especializados na pró-resolução, como as resolvinas. Estudos recentes vêm destacando a manifestação e a ação desses mediadores na resolução ativa da inflamação e, também, sugerindo que falhas neste processo estão associadas ao desenvolvimento e à perpetuação de doenças inflamatórias crônicas.

Neste trabalho, objetivou-se investigar o papel da Resolvina D2 (RvD2) e de seu precursor, o ácido graxo poli-insaturado ômega-3, na mucosa intestinal de camundongos com colite experimental induzida por sulfato de sódio de dextrano (DSS).

Resultados e Discussão

Camundongos C57BL/6J foram divididos em um grupo controle e um grupo com colite induzida por DSS 3%, e receberam uma dieta padrão ou uma dieta padrão enriquecida com ômega-3. Ao longo do protocolo foi avaliado o peso, a ingestão e o Índice de Atividade da Doença (IAD). Após o período de exposição à dieta experimental, foram coletadas amostras da mucosa intestinal para a caracterização da via de biossíntese e atividade da RvD2, através das técnicas de PCR em tempo real e imuno-histoquímica. Todos os protocolos foram previamente aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da UNICAMP (CEUA, processo número 4919-1/2018).

Caracterização do modelo de colite experimental induzida por DSS

A partir dos parâmetros metabólicos dos camundongos, observou-se que os animais do grupo DSS apresentaram uma redução na ingestão de alimento ($p < 0,05$) e uma variação negativa do peso corporal ($p < 0,001$), quando

comparados ao grupo controle. Houve ainda o aumento no IAD, ao longo do período de exposição ao DSS. O comprimento do cólon foi avaliado, verificando-se uma redução significativa nos animais do grupo DSS em relação ao grupo controle ($p < 0,05$).

Os resultados demonstraram, também, que a colite induzida por DSS modulou a expressão de citocinas pró-inflamatórias na mucosa intestinal dos camundongos, como TNF α e IL22, que apresentaram diferença significativa em relação ao grupo controle, ($p < 0,05$) e ($p < 0,001$), respectivamente. Houve também redução da expressão das enzimas envolvidas na síntese da RvD2, PLA2, 15-LOX, 5-LOX ($p < 0,001$) e GPR18 ($p < 0,05$).

Suplementação com ômega-3 de camundongos com colite experimental induzida por DSS

A suplementação dietética com ácido graxo poli-insaturado ômega-3 reduziu o IAD, a perda de peso e a inflamação colônica associados ao desenvolvimento e à gravidade da colite induzida. Foi verificado ainda uma variação do comprimento do cólon dos camundongos com colite experimental submetidos a dieta padrão quando comparados aos camundongos submetidos a dieta ômega-3.

Conclusões

O efeito benéfico do ômega-3 em relação à gravidade da colite experimental sugere o potencial terapêutico desse ácido graxo, o colocando como uma possível abordagem para tratamento das DII.

Agradecimentos

Processo nº 2019/07095-3, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Chassaing et al. *Curr Protoc Immunol.* **2014**; 104:15-25.
Ishida et al. *Inflamm Bowel Dis.* **2010**; 16(1):ibd.21029.