



IMPACTOS DO TREINAMENTO RESISTIDO EM CAMUNDONGOS TRANSGÊNICOS COM SUPEREXPRESSION DA APOCIII HUMANA.

Giovanna Sachelli Peres¹, Nilton Rodrigues Teixeira Junior², Smyrnnna Cele Sales³,
Carmem Patrícia Barbosa⁴, Jairo Augusto Berti⁵

¹ Acadêmica de mestrado em ciências fisiológicas; Bolsista CAPES; Membro do laboratório Experimental em DOHaD (LExDOHaD), Membro do laboratório do programa de ciências fisiológicas (PFS).

g-sp2001@hotmail.com

² Acadêmico de doutorado em biologia celular e molecular da Universidade Estadual de Maringá; Bolsista CAPES; Membro do laboratório Experimental em DOHaD (LExDOHaD),

nilton98rodrigues@gmail.com

³ Acadêmica de mestrado em ciências fisiológicas; Bolsista CAPES; Membro do laboratório do programa de ciências fisiológicas (PFS)

⁴ Professora do departamento de Anatomia Humana na Universidade Estadual de Maringá

⁵ Professor do departamento de ciências fisiológicas na Universidade Estadual de Maringá

RESUMO

A síndrome metabólica e as dislipidemias, como a hipertrigliceridemia, estão associadas a elevados riscos cardiovasculares. Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos do treinamento resistido sobre parâmetros metabólicos em camundongos transgênicos com superexpressão de apoCIII humana. Utilizou-se 40 camundongos C57Bl6, divididos em quatro grupos experimentais: 8 controles não transgênicos (NTG), 8 controles apoCIII transgênicos (sem exercício), 12 apoCIII transgênicos treinados em escada (apoCIII-esc) e 12 camundongos não transgênicos (NTG-esc) que realizaram o treinamento. O protocolo consistiu em 8 séries de escalada com sobrecarga de 80% da carga máxima, três vezes por semana, durante 8 semanas. A análise de variância indicou que a dislipidemia foi o principal fator associado à elevação dos níveis de triglicerídeos ($p < 0,0001$), enquanto o efeito do treinamento isolado não foi significativo. No entanto, o teste t pareado evidenciou redução significativa dos triglicerídeos nos camundongos apoCIII após o treinamento ($p = 0,0129$). O colesterol total apresentou diferença significativa apenas em função da dislipidemia ($p = 0,0046$), sem efeito global do exercício. Já a glicemia foi modestamente reduzida pelo treinamento ($p = 0,0156$), sem diferenças relevantes entre os grupos. Conclui-se que o treinamento resistido reduziu os níveis de triglicerídeos especialmente nos camundongos apoCIII, sem alterar significativamente colesterol e glicemia.

PALAVRAS-CHAVE: Dislipidemia; Treinamento resistido; Triglicerídeos.

1 INTRODUÇÃO

As dislipidemias, aterosclerose e a síndrome metabólica estão entre os principais fatores de risco para invalidez e mortalidade no mundo, sendo condições multifatoriais, além dos fatores sociocomportamentais, suas causas também envolvem predisposições genéticas (AHA, 2023). Por sua vez, as dislipidemias são caracterizadas por alterações nos níveis de triglicerídeos e colesterol plasmáticos, contidos nas lipoproteínas (LP) circulantes na corrente sanguínea (RANDLE, 1963).

Por outro lado, o exercício físico, especialmente o aeróbio, tem sido amplamente estudado como estratégia não farmacológica no controle e combate das dislipidemias.

A apolipoproteína CIII (apoCIII) é um importante componente das lipoproteínas ricas em triglicerídeos (quilomícron e VLDL). Em modelos animais geneticamente modificados, a superexpressão gênica e proteica da apoCIII induz hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. (ITO *et al.*, 1990; EBARA *et al.*, 1997).

Nosso grupo de pesquisa investiga há mais de duas décadas os efeitos metabólicos dessa modificação genética. Demonstramos recentemente que um protocolo de treinamento aeróbio reduz de forma significativa a trigliceridemia, colesterolemia e adiposidade nestes animais, mostrando um efeito metabólico-protetor deste método de treinamento (TEIXEIRA JUNIOR *et al.*, 2024).



2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 ANIMAIS, CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS E GENOTIPAGEM

Este estudo experimental foi conduzido com camundongos geneticamente modificados (apoCIII-tgn), sob aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA-UEM nº-1716240924) e da Comissão Interna de Biossegurança (CIBio), com criação autorizada pela CTNBio (CQB-147/01 – Ofício nº 819/2013). Os animais foram mantidos em biotério com estantes ventiladas, sob ciclo claro/escuro de 12h, temperatura controlada ($23\pm 1^\circ\text{C}$), com livre acesso à água e ração padrão (Nuvital®, Curitiba, Brasil). Neste estudo foram utilizados 40 camundongos da linhagem C57Bl/6, com aproximadamente 20 meses de idade e peso entre 25–30g. A genotipagem foi realizada por meio de dosagem colorimétrica. Foram classificados como não transgênicos os animais com TG <100mg/dL, e aqueles com TG >200mg/dL como transgênicos (apoCIII-tgn) (SALERNO *et al.*, 2007; RAPOSO *et al.*, 2015).

Os animais foram divididos em quatro grupos experimentais:

- NTG (n=8): não transgênicos sedentários (controle);
- NTG-esc (n=12): não transgênicos submetidos ao treinamento em escada;
- apoCIII-sed (n=8): transgênicos sedentários;
- apoCIII-esc (n=12): transgênicos submetidos ao treinamento resistido.

2.2 ADAPTAÇÃO NA ESCADA, TESTE DE FORÇA E PROTOCOLO DE TREINAMENTO

Previamente ao início do protocolo de treinamento, os animais foram submetidos à um protocolo de adaptação ao ambiente de treino, com duração de três dias. Neste protocolo, foi aplicado três tentativas diárias de escalada na escada sem acréscimo de carga. Após esse período, foi realizado um teste de força para determinar a carga de trabalho máxima para cada animal. O teste iniciou com uma carga estipulada em 75% do peso corporal, e teve incrementos de 10% até o animal atingir a falha (considerada três tentativas mal sucedidas). A carga máxima foi definida pela maior sobrecarga completada em no mínimo 12 movimentos de subida.

A periodização do treinamento consistiu em um volume de 8 séries de escalada com 80% da carga máxima, realizado três vezes por semana (segunda, quarta e sexta-feira), com 60 segundos de intervalo entre as séries. O número maior de animais nos grupos treinados visou compensar eventuais perdas por não adesão ao protocolo. Reavaliações da carga máxima foram realizadas quinzenalmente para ajuste da sobrecarga.

Todos os procedimentos foram realizados após as 17h, respeitando o ciclo circadiano noturno dos camundongos. O protocolo foi adotado por sua compatibilidade com o bem-estar animal. (TAMAKI *Et Al.*, 1992; KREGEL *et al.*, 2006; KIM *et al.*, 2022).

2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

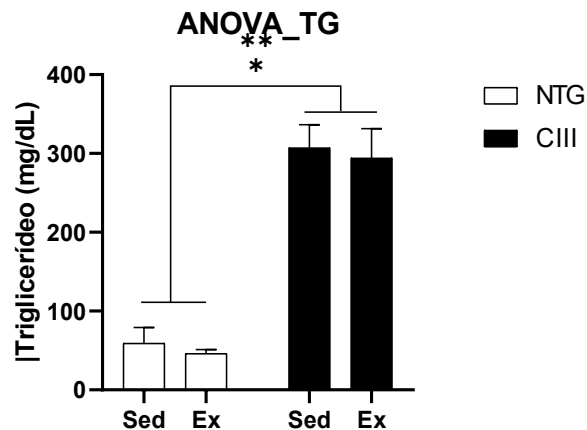
Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão (SD). O nível de significância adotado é de $p < 0.05$. A análise estatística foi realizada no programa GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA), utilizando análise teste *t* de Student para dados paramétricos não-pareados, e análise de variância ANOVA seguida do *Tukey's post-hoc* para verificar efeito individual e combinado das variáveis dislipidemia e treinamento.



3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Inicialmente, a análise de variância demonstrou que a superexpressão da apoCIII foi o principal determinante da elevação dos níveis de triglicerídeos ($p < 0,0001$), confirmando o fenótipo hipertrigliceridêmico (Figura 1). Entretanto, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para o efeito isolado do treinamento quando comparamos os animais que treinaram vs. Os que não treinaram ($p = 0,1155$).

Figura 1 – Concentração plasmática de triglicerídeos nos grupos experimentais: NTG sedentários, NTG treinados, CIII sedentários e CIII treinados.



Nota: Dados expressos em média \pm desvio padrão. **** = $p < 0,0001$; (teste de Tukey para comparações múltiplas).

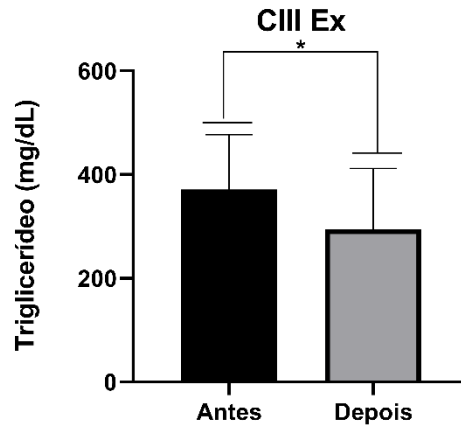
Fonte: Dados do projeto.

Observado desta forma, esse achado inicialmente contrariaria nossa hipótese inicial, entretanto, vale ressaltar que, como os animais transgênicos têm valores variados de trigliceridemia, ao comparar as médias do grupo sedentário com o grupo treinado o efeito do treinamento pode ser escondido pelo desvio padrão do grupo.

Por tal motivo, nós também analisamos a trigliceridemia dos animais antes e após a aplicação do treinamento, pois com um teste pareado é possível confirmar o efeito isolado do exercício neste grupo.

Dessa forma, ao fazer uma análise pareada pré e pós treinamento (figura 2), foi possível identificar uma diminuição significativa no triglicerídeo plasmático apenas no grupo treinado ($p=0,01$), mostrando que o protocolo de 8 semanas de treinamento anaeróbio também foi capaz de diminuir a trigliceridemia dos camundongos apoCIII-tgn.

Figura 2 – Comparação dos níveis de triglicerídeos plasmáticos antes e após o treinamento resistido em camundongos transgênicos com superexpressão da apoCIII humana.

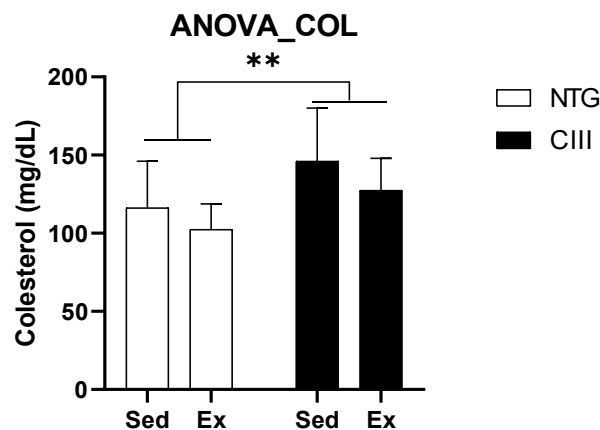


Nota: Dados expressos como valores individuais conectados por pares. A análise estatística foi realizada pelo teste t pareado, evidenciando redução significativa nos níveis de triglicerídeos após o treinamento ($p = 0,0129$).

Fonte: Dados do projeto.

Em relação ao colesterol total, a superexpressão da apoCIII também foi o único fator significativo ($p = 0,0046$), explicando cerca de 21,5% da variação (Figura 3). O exercício resistido não promoveu alterações estatisticamente significativas nesse parâmetro ($p = 0,0789$), e a interação entre fatores também foi não significativa ($p = 0,7944$). Estes dados indicam que os níveis de colesterol não respondem de forma evidente ao exercício resistido neste modelo experimental.

Figura 3 – Concentração de colesterol total nos grupos experimentais: NTG sedentários, NTG treinados, apoCIII sedentários e apoCIII treinados.



C

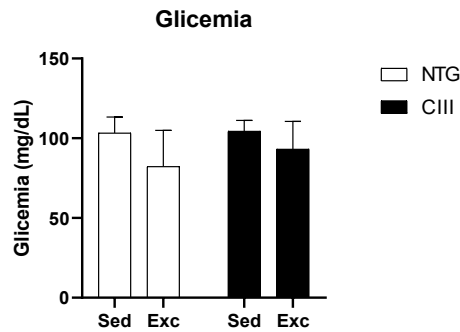
Nota: Dados expressos em média \pm desvio padrão. ** = $p < 0,001$

Fonte: Dados do projeto.

A glicemia apresentou redução modesta associada ao exercício ($p = 0,0156$) independente da superexpressão da apoCIII, com 18,8% da variação explicada (Figura 4). No entanto, as comparações múltiplas não revelaram diferenças significativas entre os grupos, sugerindo que o efeito do exercício sobre esse parâmetro é discreto.



Figura 4 – Níveis de glicemia nos grupos experimentais: NTG sedentários, NTG treinados, apoCIII sedentários e apoCIII treinados.



Nota: Dados expressos em média \pm desvio padrão.

Fonte: Dados do projeto.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados deste estudo demonstram que o treinamento resistido promoveu uma redução significativa nos níveis plasmáticos de triglicerídeos em camundongos transgênicos com superexpressão da apoCIII humana, evidenciando seu potencial terapêutico para mitigar os efeitos da dislipidemia associada à síndrome metabólica. (NORDESTGAARD *et al.*, 2016; GOLDBERG & HEGELE, 2012).

A ausência de alterações relevantes na colesterolemia sugere que o treinamento resistido pode ter efeitos metabólicos seletivos, o que está em consonância com estudos prévios que indicam que o exercício pode influenciar diferentes vias metabólicas de forma independente (Cornelissen & Smart, 2013). Além disso, a modesta redução observada na glicemia reforça o conceito de que a atividade física melhora o controle glicêmico (COLBERG *et al.*, 2010).

Este trabalho corrobora a importância do treinamento resistido como estratégia não farmacológica para o controle da dislipidemia, especialmente em condições genéticas.

REFERÊNCIAS

AHA – AMERICAN HEART ASSOCIATION. Cardiovascular Kidney Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*, v. 148, n. 20, p. 1606–1635, 14 nov. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.000000000001184>.

FALUDI, A. A.; IZAR, M. C. O.; SARAIVA, J. F. K.; et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 109, n. 2 supl. 1, p. 1–76, 2017. DOI: <https://doi.org/10.5935/abc.20170121>.

ITO, Y.; AZROLAN, N.; O'CONNELL, A.; WALSH, A.; BRESLOW, J. L. Hypertriglyceridemia as a result of human apoCIII gene expression in transgenic mice. *Science*, v. 249, p. 790–793, 1990. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.2382143>.

TEIXEIRA JUNIOR, N.; JIMENES, D. R.; SCHULTZ, C.; ALMEIDA, D. L.; MATHIAS, P. C. F.; BERTI, J. A. Moderate-intensity continuous training reduces triglyceridemia and improves oxygen consumption in dyslipidemic apoCIII transgenic mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 57, e13202, 2024.