

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença sistêmica, inflamatória e crônica que acomete principalmente as articulações. Além dos danos articulares, os pacientes com AR também apresentam envolvimento muscular caracterizado por perda de peso, fadiga e perda muscular, os quais estão correlacionados à degradação do conteúdo proteico das células.

O sistema ubiquitina-proteossomo é responsável por processar e degradar proteínas celulares e sua atividade está intimamente relacionada com a perda muscular. Para efetivar esta degradação, é preciso a formação do proteossomo 26S através das subunidades 19S e 20S.

Doenças inflamatórias como a AR tendem a uma maior expressão do sistema proteossomo e a presença de proteossomos circulantes no soro de pacientes com essa doença está correlacionada com a atividade imunológica exacerbada. Tratamentos com inibidores do proteossomo, como o bortezomibe (BTZ), já são utilizados como terapia na AR; no entanto, os efeitos desses inibidores sobre a perda muscular são ainda desconhecidos

OBJETIVO

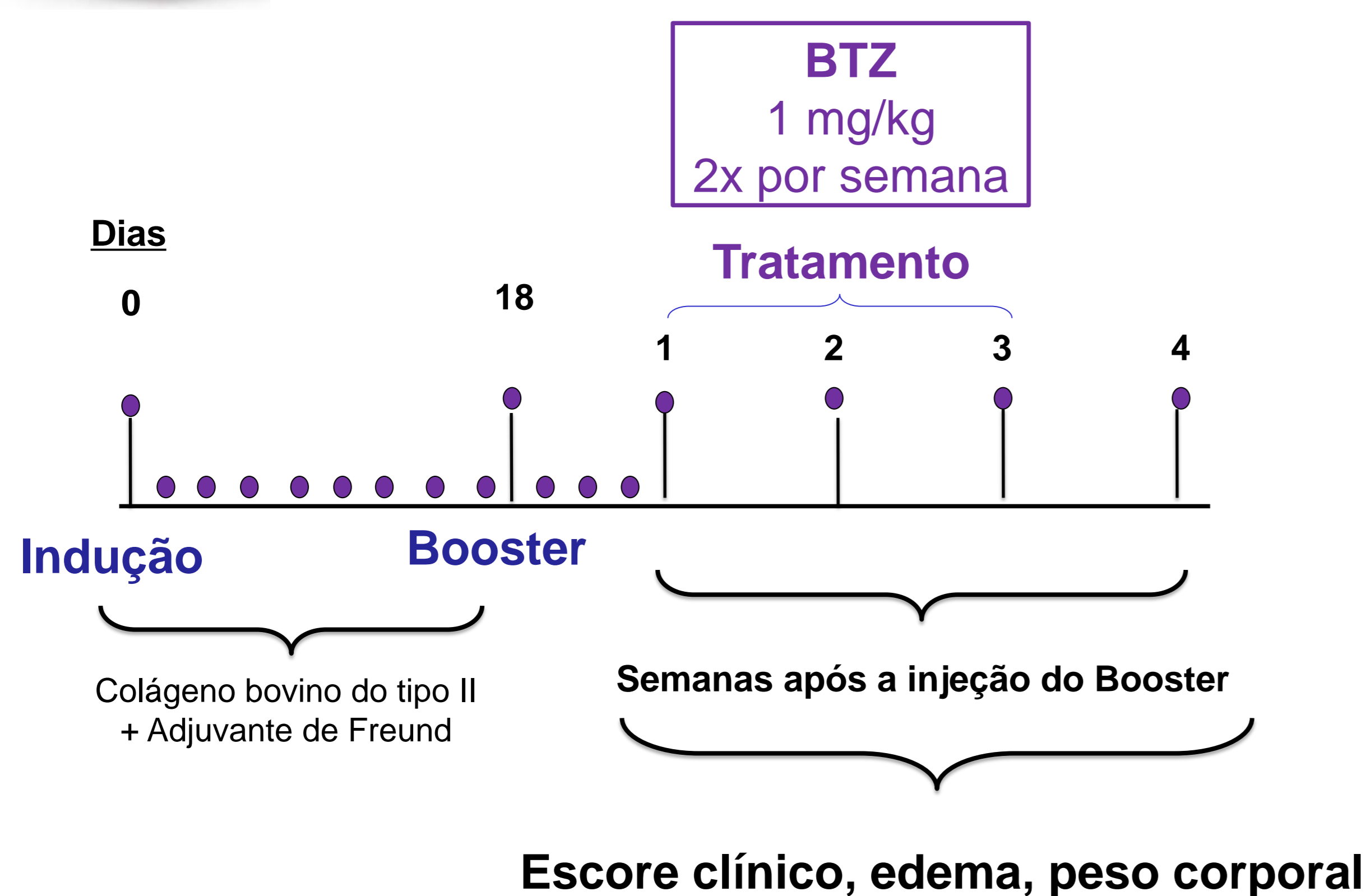
Avaliar se o tratamento com BTZ afeta a perda muscular e a atividade do proteossomo no músculo de camundongos com artrite induzida por colágeno (CIA).

MATERIAL E MÉTODOS

Quatro semanas após a indução da doença, iniciou-se o tratamento, via intraperitoneal, duas vezes por semana, com duração de duas semanas.



CIA (n=9, tratados com salina 0,9%)
BTZ (n=12, tratados com BTZ, 1mg/kg)
CO (n=10, sem qualquer intervenção)



Músculo gastrocnêmio

Atividade do tipo **quimotripsina** e do tipo **caspase** do proteossomo 26S e 20S



355 nm excitação
460 nm emissão

Os dados foram analisados por ANOVA seguido por Bonferroni ou teste T

RESULTADOS

Figura 1: Progressão da artrite. Escore clínico (a) e edema da pata traseira (b), nos grupos CIA e BTZ. *p<0.05.

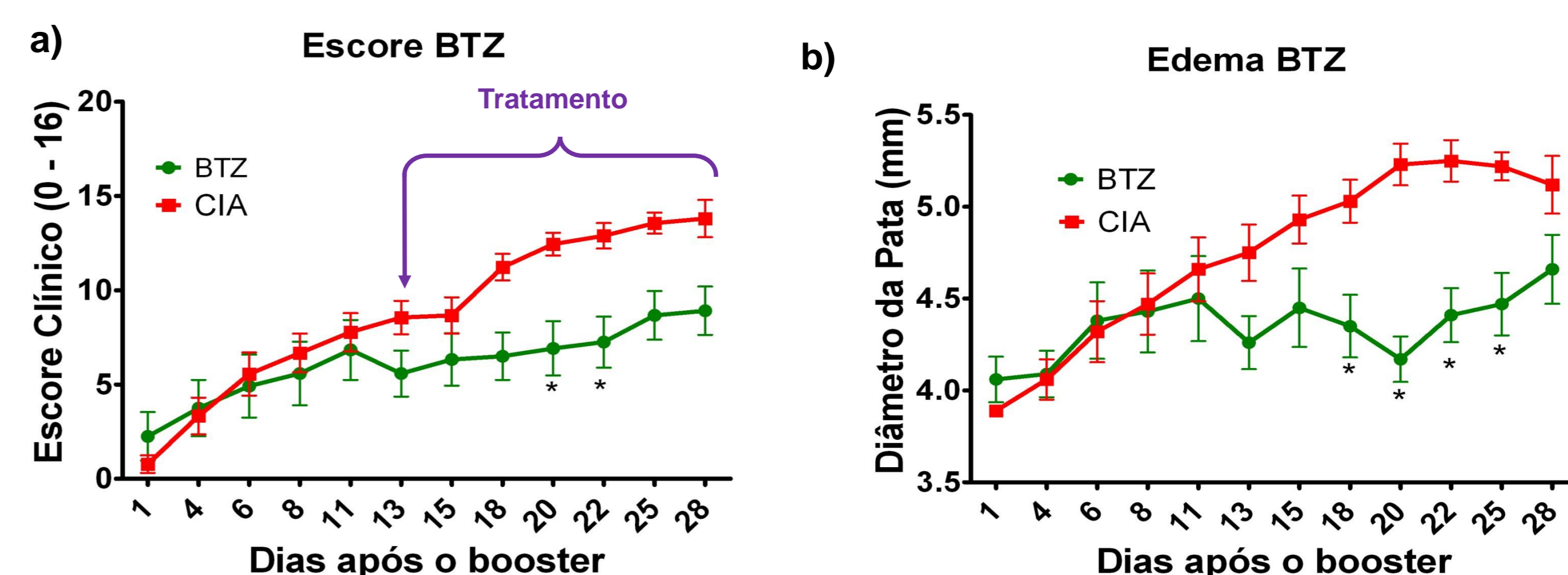


Figura 2: Peso corporal dos animais (a) e Δ do peso corporal (diferença do peso corporal do animal ao longo do tempo em relação ao tempo zero da indução da artrite) (b), *p < 0.05.

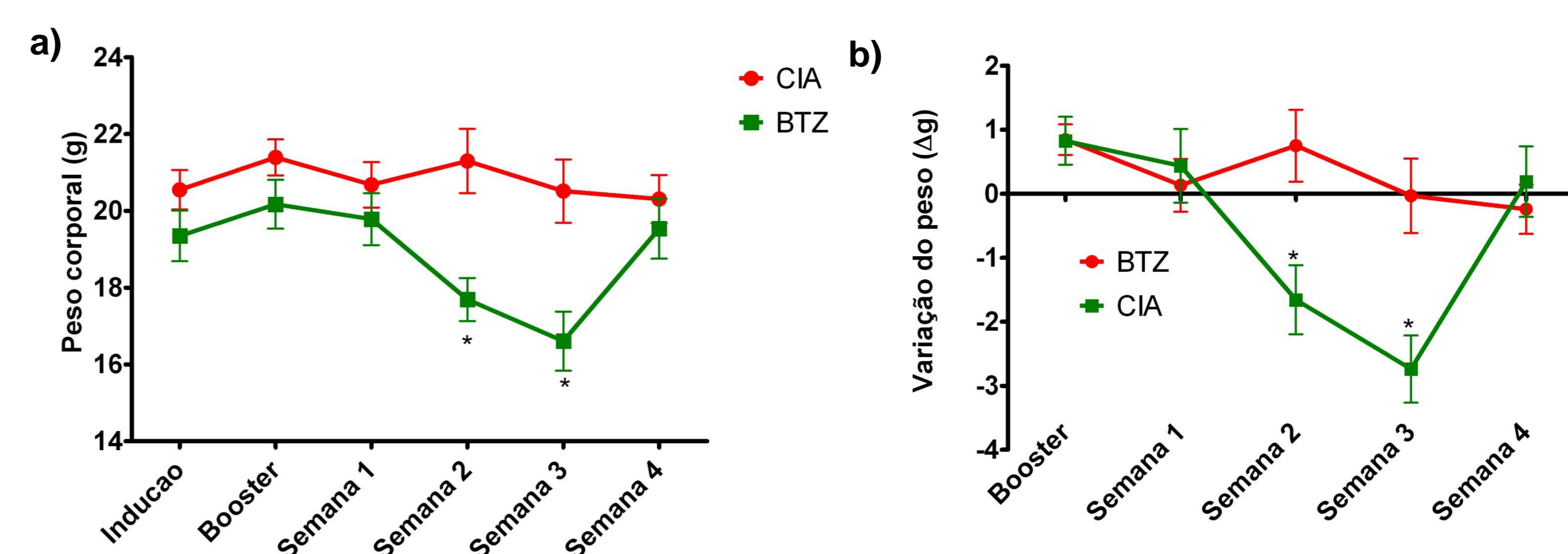


Figura 3: Após a eutanásia, os músculos gastrocnêmios (a) e tibial anterior (b) foram pesados. Ambos, gastrocnêmio (c) e tibial anterior (d) foram normalizados com o peso corporal dos animais (mg/g).

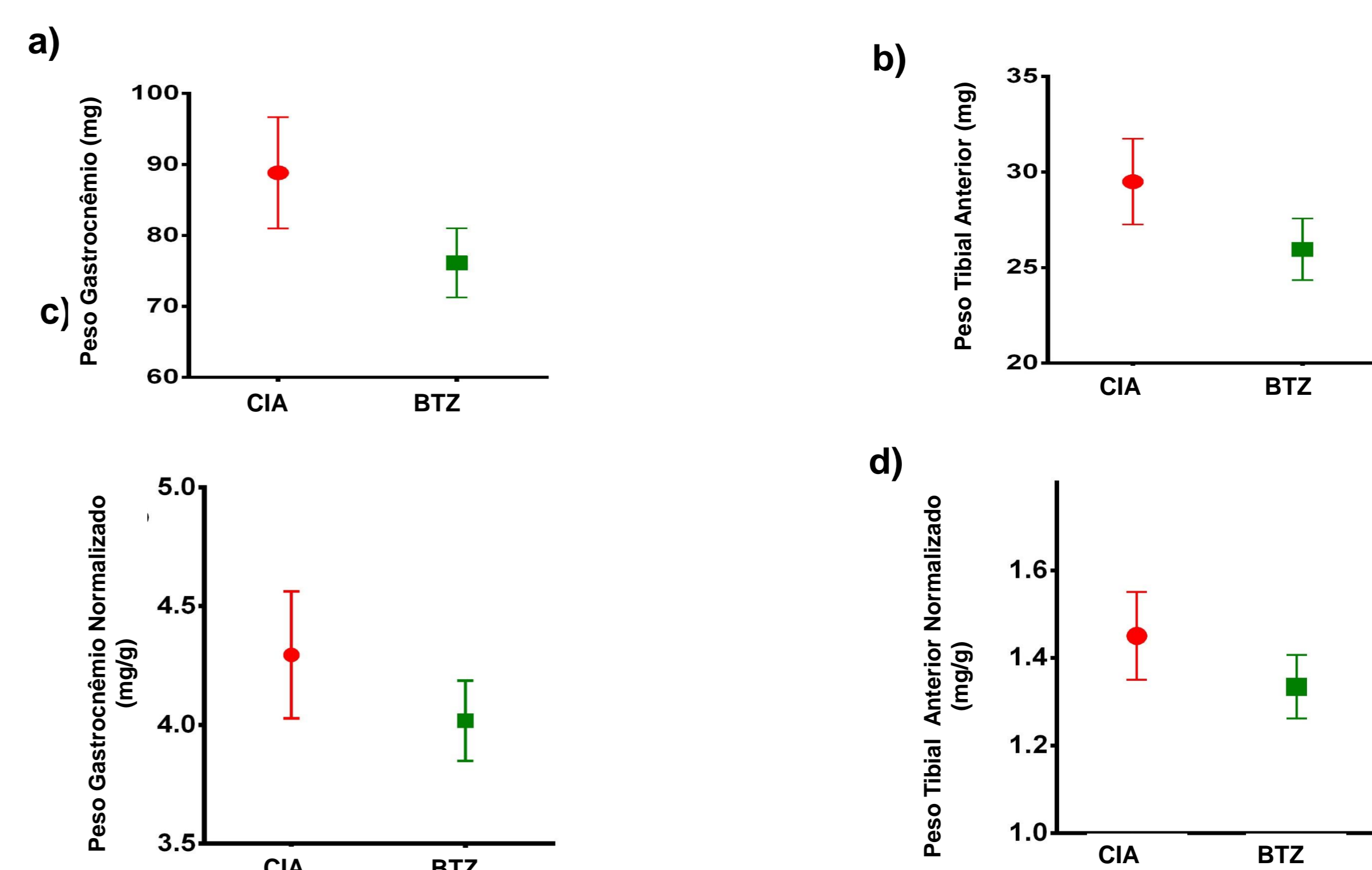
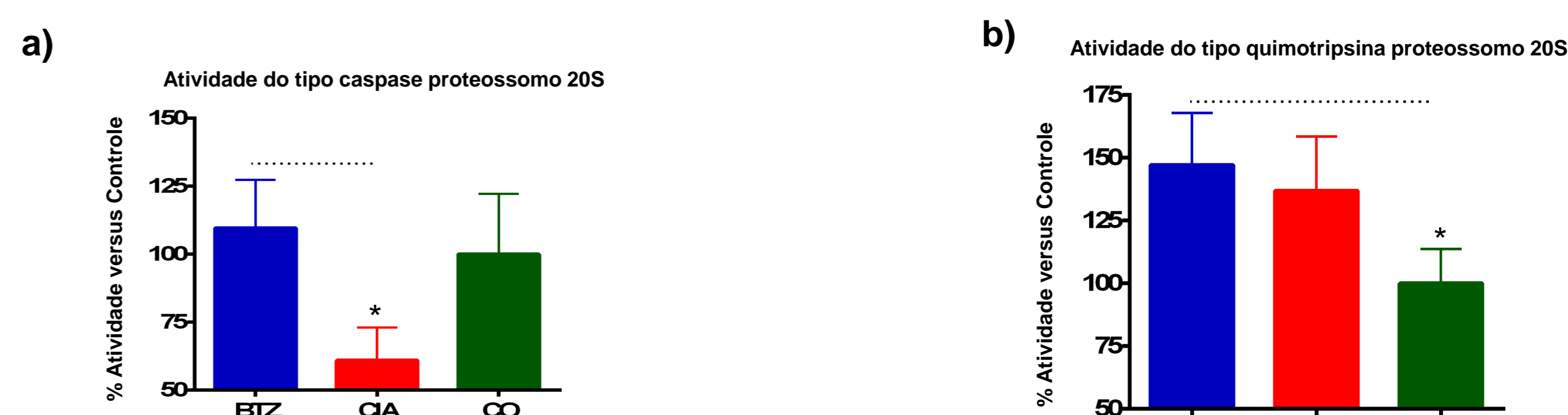


Figura 4: Músculos gastrocnêmios dos animais foram homogeneizados e a atividade do proteossomo foi executada com inibidores específicos e substratos fluorogênicos para a atividade do tipo caspase (a) e do tipo quimotripsina (b) do proteossomo 26S. *p < 0.05.



Figura 5: Músculos gastrocnêmios dos animais foram homogeneizados e a atividade do proteossomo foi executada com inibidores específicos e substratos fluorogênicos para a atividade do tipo caspase (a) e do tipo quimotripsina (b) do proteossomo 20S. *p < 0.05.



CONCLUSÕES

- Apesar do tratamento com BTZ melhorar o escore clínico e o edema de CIA, ele não apresentou efeito protetor sobre a perda de peso corporal e de massa muscular;
- O tratamento com BTZ também não foi capaz de inibir a atividade do proteossomo em CIA;
- Estudos adicionais são necessários para explorar os efeitos da inibição do proteossomo na perda muscular causada pela artrite inflamatória crônica.