

# DIFERENTES ENVOLVIMENTOS DE ESPÉCIES REATIVAS NA REGULAÇÃO DO RECEPTOR PARA OS PRODUTOS FINAIS DE GLICAÇÃO AVANÇADA (RAGE) COM RETINOL E ÁCIDO RETINÓICO NAS CÉLULAS DE NEUROBLASTOMA SH-SY5Y



Laura Milán Vasques, Fernanda Freitas Caregnato, Matheus A. B. Pasquali, Daniel Pens Gelain, José Cláudio F. Moreira

Centro de Estudos em Estresse Oxidativo, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre – BRASIL

## Introdução:

A vitamina A é considerada um potente indutor da morfogênese neural, e o ácido retinóico (AR) foi utilizado como uma alternativa em terapias quimioterápicas no tratamento do neuroblastoma para melhorar a regressão do tumor, estimulando a apoptose ou diferenciação neural. Aqui, nós investigamos os efeitos do retinol (0,5 – 10  $\mu\text{M}$ ) e AR (0,01-10  $\mu\text{M}$ ) sobre a expressão do Receptor para Produtos Finais de Glicação Avançada (RAGE) em linhagem de neuroblastoma SH-SY5Y, uma vez que estes receptores promovem a sobrevivência dessas células durante a diferenciação induzida por AR ou na morte celular induzida em processos patogênicos, tais como Alzheimer e Parkinson.

## Material e Métodos

As células SH-SY5Y foram cultivadas em meio DMEM/F12 e SFB 10%. Os tratamentos com AR ou retinol foram realizados no mesmo meio COM soro 1%, e foram iniciados através da adição de AR ou retinol (dissolvido em etanol) na presença ou ausência de Trolox e N-acetilcisteína (dissolvido em água). Após 24h de tratamento, as células foram usadas para testes nos seguintes procedimentos: quantificação de produção de espécies reativas por DCFH-DA e determinação do imunoconteúdo de RAGE por *western blot*.

## Resultados

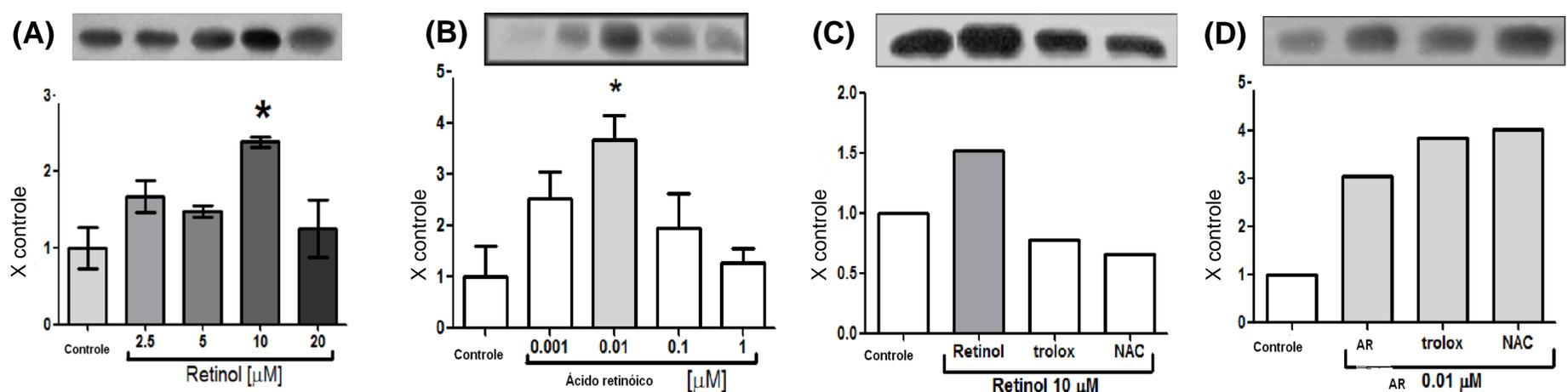


Figura 1. Imunoccontido RAGE em SH-SY5Y. Células SH-SY5Y foram incubadas com retinol (A) e ácido retinóico (B) por 24 h. Tratamento com antioxidantes (Trolox ou N-acetilcisteína) inibe o efeito do retinol 10 $\mu\text{M}$  (C), e não altera o efeito do AR (D). Imunoccontido de RAGE foi quantificado com software normalizado com a imunoreatividade de b-actina.

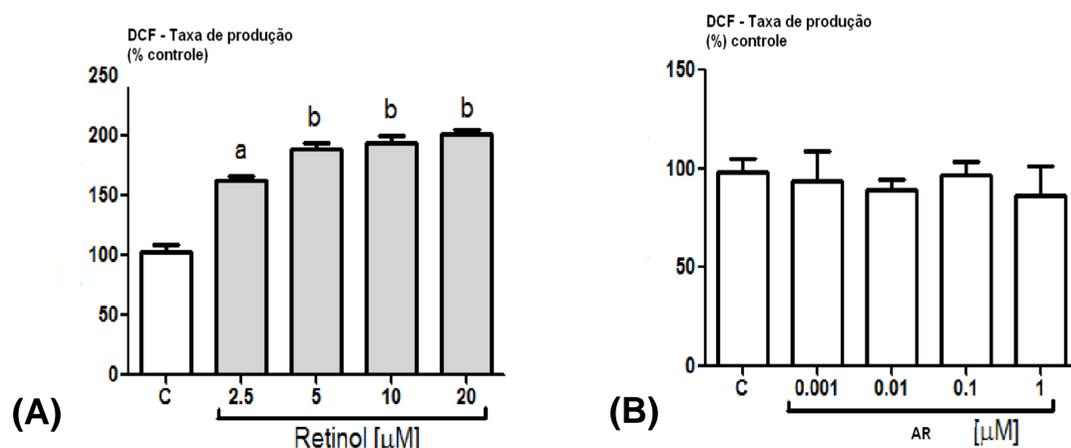


Figura 2. Avaliação da produção de espécies reativas por retinol e AR em células SH-SY5Y através de um ensaio em tempo real de oxidação de DCFH que indicou: (A) o retinol aumentou a produção intracelular de espécies reativas, (B) porém o mesmo não foi observado por AR.

## Conclusão

Estes resultados sugerem que o retinol regula RAGE por um mecanismo que envolve a produção de espécies reativas, enquanto o AR provavelmente aumenta a expressão de RAGE pela modulação da expressão gênica por meio de ativação de receptores retinóides, e isso pode explicar os diferentes papéis exercidos pela ativação de RAGE em diferentes processos celulares, tais como a promoção de viabilidade celular ou morte programada.