

P 1666**Bloqueio de RAGE inibe sinalização pró-inflamatória em fígado de ratos wistar induzidos por LPS**

Camila Tiefensee Ribeiro; Juciano Gasparotto; Daniel Pens Gelain - UFRGS

RAGE (receptor para produtos finais de glicação avançada) é um receptor capaz de ligar muitas proteínas, induzindo e amplificando a sinalização pró-inflamatória, podendo ocasionar morte celular. O presente trabalho tem como objetivo investigar os efeitos do bloqueio de RAGE em ratos Wistar induzidos por LPS (lipopolissacarídeo). O antiRAGE (anticorpo de RAGE, 200g/kg) foi administrado intraperitonealmente e 1 hora após, uma dose de LPS (5 mg/kg) foi também administrada no intuito de causar infecção sistêmica. Foram utilizados 24 ratos machos, com 60 dias, divididos em 4 grupos: controle, antiRAGE, LPS e antiRAGE+LPS. Após 24 horas foi feita eutanásia, o fígado foi extraído e analisado por ELISA e Western blot. As citocinas pró-inflamatórias IL-1 e TNF- α sofreram aumento de 14% e 78% respectivamente, em relação ao controle. Enquanto, o grupo antiRAGE+LPS manteve os níveis de controle, bloqueando a sinalização pró-inflamatória causada pelo LPS. Sabendo que sinalização pró-inflamatória pode induzir alterações transcricionais, investigamos os efeitos das duas principais proteínas envolvidas na regulação da transcrição de citocinas, I κ B e NF κ B-p65. O grupo LPS apresentou percentual significativamente maior de ativação de I κ B, enquanto o grupo antiRAGE+LPS foi capaz de proteger contra este efeito. Resultado muito semelhante foi evidenciado para NF κ B-p65, visto que esta proteína é regulada pelo I κ B. O receptor toll-like 4 (TLR4), por ser um receptor de membrana que reconhece LPS, também foi investigado. Constatou-se que o bloqueio de RAGE não impede a ativação de TLR4, pois não houve diferenças estatísticas entre o grupo antiRAGE+LPS e o grupo LPS, o qual apresenta altos níveis de ativação deste receptor. Outra proteína analisada no fígado foi a ERK, a qual participa do início da cascata de sinalização pró-inflamatória. O grupo LPS apresentou 71% de aumento na ativação de ERK em relação ao controle, porém não diferiu estatisticamente do grupo antiRAGE+LPS. Os níveis de ativação destas duas proteínas não reduzem, pois o LPS continua se ligando ao TLR4 e ativando a cascata de sinalização pró-inflamatória por ERK. Dessa forma os demais resultados indicam que o LPS possivelmente esteja se ligando ao RAGE, no fígado. Ao bloquear RAGE é observada diminuição de citocinas pró-inflamatórias, além da diminuição de ativação de proteínas envolvidas na transcrição de genes pró-inflamatórios. Unitermos: RAGE; Sinalização Pró-inflamatória