

## **A ALOXANA ATUARIA DIRETAMENTE SOBRE O TIMO? CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DO DIABETES EXPERIMENTAL.**

Taína Garcia Moreno, Maria Sueli Parreira de Arruda, Nathalie dos Santos Dias, James Venturini. Ciências Biológicas. Laboratório de Imunopatologia Experimental, Departamento de Ciências Biológicas, Faculdade de Ciências, Campus de Bauru.

Um modelo comum de indução química do diabetes Tipo I é a inoculação endovenosa de aloxana, uma droga que destrói as ilhotas de Langerhans do pâncreas impedindo que este execute suas funções endócrinas. Este modelo produz sinais típicos e complicações características do diabetes, envolvendo diversos órgãos como, olhos, coração e rins. Em estudo anterior, verificamos que animais diabéticos-induzido pela aloxana exibiam, além do comprometimento desses órgãos, também o comprometimento do timo, um órgão linfóide primário responsável pela maturação e renovação das células T periféricas.

As células precursoras dos linfócitos T são provenientes da medula óssea; essas caem na circulação ainda imaturas e migram até o timo onde amadurecem. Este processo ocorre em microambientes distintos, delimitados morfológica e fenotipicamente e caracterizados pela presença de células não linfóides (células epiteliais, células endoteliais, fibroblastos e macrófagos) sustentadas por uma rede de fibras, que compõe a matriz extracelular (Brito, 2003).

Para que ocorra a maturação das células precursoras dos linfócitos T, denominadas timócitos, e a saída destas para a circulação periférica é necessário que ocorra a interação das mesmas com as estruturas não linfóides do timo (Savino, 2003). Considerando a complexidade desses eventos, temos que, qualquer modificação na arquitetura tímica poderia resultar numa alteração importante da resposta imune.

Considerando que o modelo animal induzido pela aloxana é frequentemente utilizado em estudos envolvendo esta resposta e, considerando ainda, a necessidade das alterações detectadas serem realmente decorrentes de distúrbios presentes nessa patologia, no presente estudo investigamos a possibilidade da aloxana atuar diretamente sobre este órgão.

Para tanto, 20 camundongos machos da linhagem BALB/C, com 45 dias de idade, provenientes do Biotério do Instituto "Lauro de Souza Lima" (Bauru-SP), foram inoculados com aloxana, caracterizando o grupo aloxana-induzido; 05 camundongos livres dessa manipulação constituiram o grupo controle. Todos os animais permaneceram isentos de água por 24 horas antes da indução. Após este período, o grupo diabético-induzido foi submetido à aloxana (60 mg/kg) via veia caudal. Após este procedimento, os animais foram tratados com glicose a 5% durante 6 horas. Após 3, 6, 12 e 24 horas, grupos de 5 animais foram eutanisados. Antes do sacrifício, o nível de glicose no sangue (bgl) foi determinado; animais com bgl acima de 200 mg/dl foram considerados diabéticos e desconsiderados para o estudo.

Após o sacrifício, o timo foi coletado assepticamente e após serem pesados, tiveram os lobos tímicos separados, de modo que o lobo direito foi utilizado para estudos histopatológicos e o esquerdo para a determinação da celularidade e viabilidade dos timócitos. Amostras do tecido tímico foram submetidos aos processos rotineiros para inclusão em parafina e coloração por hematoxilina-eosina permitindo a visualização da delimitação da medula e do córtex tímico. (Figuras 1 e 2). O sangue periférico também foi coletado e analisado quanto ao percentual de linfócitos circulantes.

Sob as condições ensaiadas, nossos resultados revelam que essa droga não afeta significativamente o timo dos animais a ela submetidos, no que concerne ao peso, celularidade, arquitetura, viabilidade celular e migração das células para a circulação periférica (Figuras 3 e 4). Assim, as eventuais alterações tímicas verificadas em estudos envolvendo animais diabéticos-induzidos pela aloxana, podem ser consideradas como

decorrentes desta patologia e, conseqüentemente, serem consideradas como complicações imunológicas que podem afetar o curso das infecções nestes pacientes.

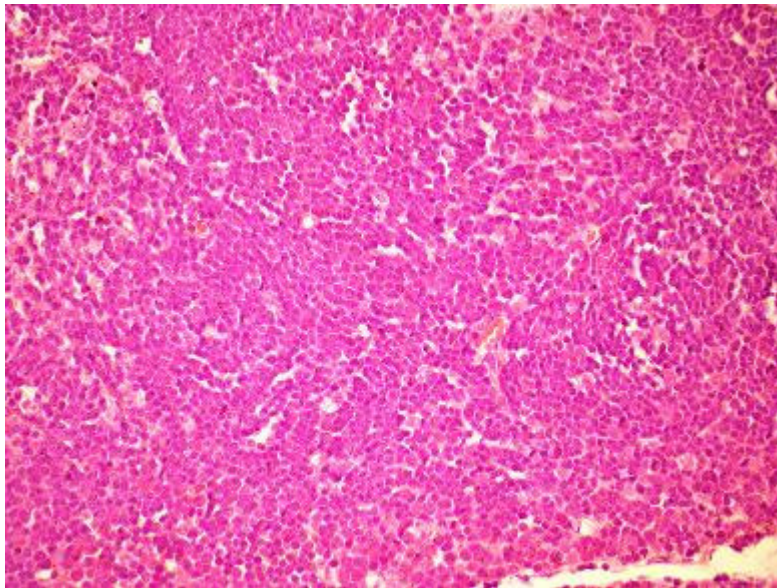


Figura 1: Amostra do tecido tímico com delimitação da medula e do córtex. Aumento 40x

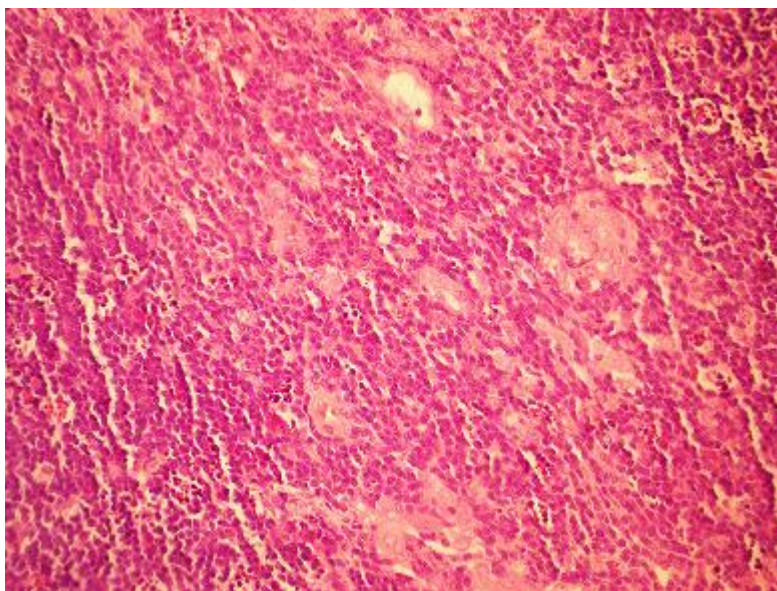


Figura 2: Amostra do tecido tímico com delimitação da medula e do córtex. Aumento 40x

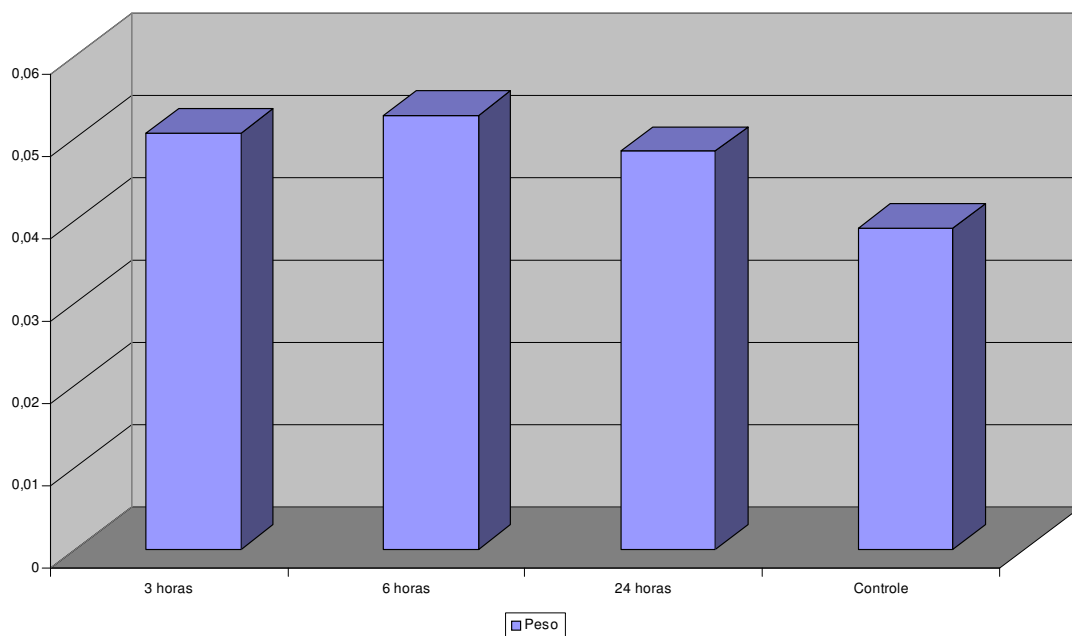


Figura 3: Peso do timo de animais submetidos à aloxana, avaliados às 3, 6 e 24 horas após introdução da droga. Resultados estatisticamente não significantes (T student).

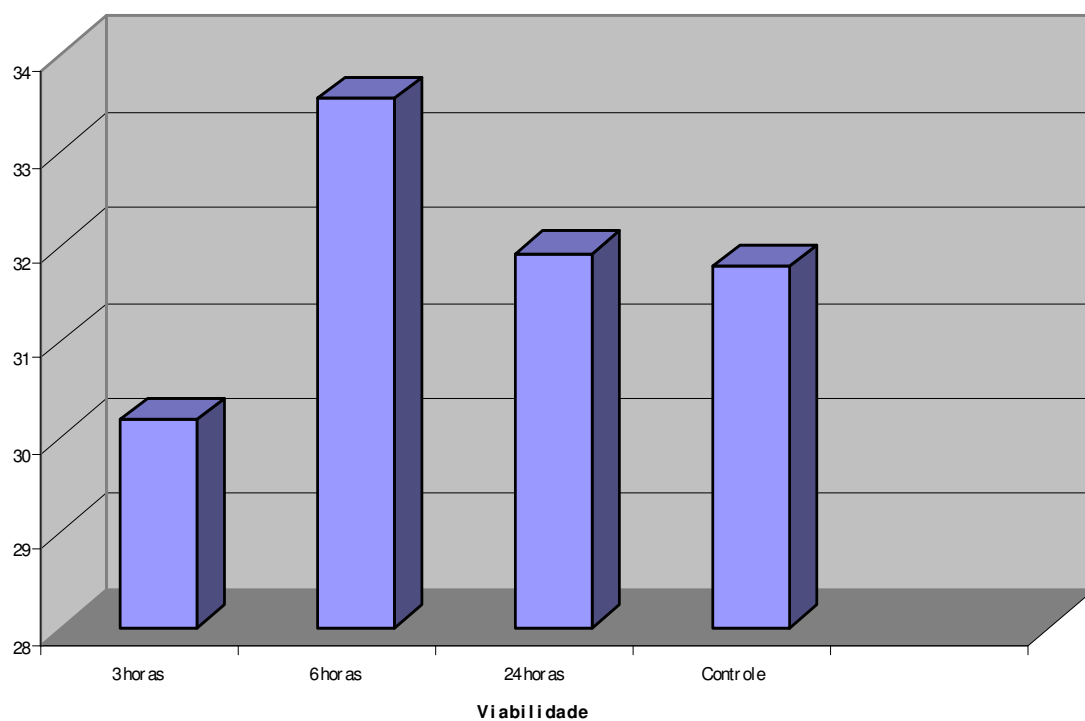


Figura 4: Distribuição da amostragem segundo a viabilidade dos timócitos. Resultados estatisticamente não significantes (T student).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

ABBAS, AK, LICHTMAN, AH, POBER, JS. **Imunologia celular e molecular**. 4ed. Rio de Janeiro. Revinter, 544, 2003.

BALASUBRAMANIAN R, HOFERT JF, HEIDRICK ML. Suppressed proliferation of lymphatic tissue in diabetic and adrenalectomized-diabetic rats. **Immunopharmacology**, v.10, n. 2, 1985. p. 83-88.

BARRETO, E.O. et al. Thymus involution in alloxan diabetes: analysis of mast cells. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.**, v.100, n. 1, Mar. 2005. p.127-130.

BRITO, V.N. et al. Thymic invasion and atrophy induced by *Paracoccidioides brasiliensis* in BALB/c mice. **Med.Mycol.** v.41, n.2, Apr. 2003. p. 83-87.

DURANT S et al. Role of adrenal hormones and prostaglandins in the control of mouse thymocytes lysis. **Int J Immunopharmacol.**, v.6, n. 3, 1984. p. 223-232.

EUNSIL YU, M.D., INCHUL LEE, M.D. Reticular network of the thymus. **Journal of Korean Medical Science**, v. 8, n.6, Dec. 1993. p.431-436.

FAKOYA, F.A. Reticulin fibres in the tunica albuginea and peritubular tissue of seminiferous tubules of adult male wistar rats. **Acta Histochem**, v.104, n. 3, Apr. 2002. p.279-283.

ROMANO, C. et al. Prevalence of dermatophytic skin and nail infections in diabetic patients. **Mycoses**, v.44, n.3-4, May. 2001. p.83-86.

SAVINO, W. The thymus is a common target organ in infectious diseases. **PloS Pathog.**, v. 2, n. 6, Jun. 2006.

SAVINO, W. Thymocyte migration: an affair of multiple cellular interactions? **Braz J Med Biol Res.**, v. 36, n. 8, Jul. 2003. p.1015-25.

USHIKI, T. Collagen Fibers, Reticular Fibers and Elastic Fibers. A comprehensive Understanding from a Morphological Viewpoint. **Arch. Histol. Cytol.**, v. 65, n. 2, May. 2002. p. 109-126.