



Autor: Guilherme Danielski Viola

Orientador: Daniel Pens Gelain

Centro de estudos em Estresse Oxidativo

Departamento de Bioquímica

Universidade Federal do Rio Grande do Sul



# EFEITOS DE DIFERENTES ATIVADORES DO RECEPTOR PARA PRODUTOS FINAIS DE GLICAÇÃO AVANÇADA (RAGE) NA EXPRESSÃO DE MEDIADORES INFLAMATÓRIOS EM RAW 264.7

## Introdução

O receptor para produtos finais de glicação avançada (RAGE) é uma proteína transmembrana multi-ligante da superfamília das imunoglobulinas. O RAGE reconhece diversos ligantes diferentes, podendo ser ativado por HMGB1, S100B, LPS, produtos finais de glicação avançada (como albumina glicada) e HSP70, entre outros padrões moleculares associados à patógenos. Um dos efeitos principais da ativação de RAGE é a ativação redox-dependente de NF- $\kappa$ B, a qual leva à produção de citocinas pró- inflamatórias, TNF- $\alpha$  e interleucinas, bem a indução de novos receptores, fazendo com que o receptor participe de um processo de retroalimentação positiva. Este fator vem sido sugerido como o eixo principal da intensificação/perpetuação de estados pró- inflamatórios. Entre os diversos moduladores da resposta inflamatória mediada por RAGE, estão as moléculas bem estabelecidas de lipopolissacarídeo (LPS), uma endotoxina que ativa forte resposta do sistema imune. A perpetuação de estados pró- inflamatórios esta associado com um desequilíbrio redox significativo, resultante de um aumento da produção de espécies oxidantes e uma diminuição das defesas antioxidantes endógenas, podendo levar à doenças neurodegenerativas, sepse e câncer.

## Nosso objetivo

Comparar transdução de sinal de diferentes ligantes de RAGE em relação à expressão de mediadores inflamatórios

## Como?

Macrófagos da linhagem RAW 264.7 foram tratados com moléculas já conhecidas como agonistas de RAGE: HMGB1 (1 $\mu$ g/mL), S100B (1 $\mu$ g/mL), LPS (1 $\mu$ g/mL), AGE (Albumina Glicada)(1mg/mL) e HSP70 durante 24 horas e expressão gênica na técnica de RTqPCR para genes como RAGE e citocinas

## Resultados

O tratamento com LPS induz um aumento na expressão de mRAGE, enquanto o tratamento com HMGB1 induziu uma inibição na expressão do mesmo, mas os outros agonistas não induziram diferenças em relação ao controle.

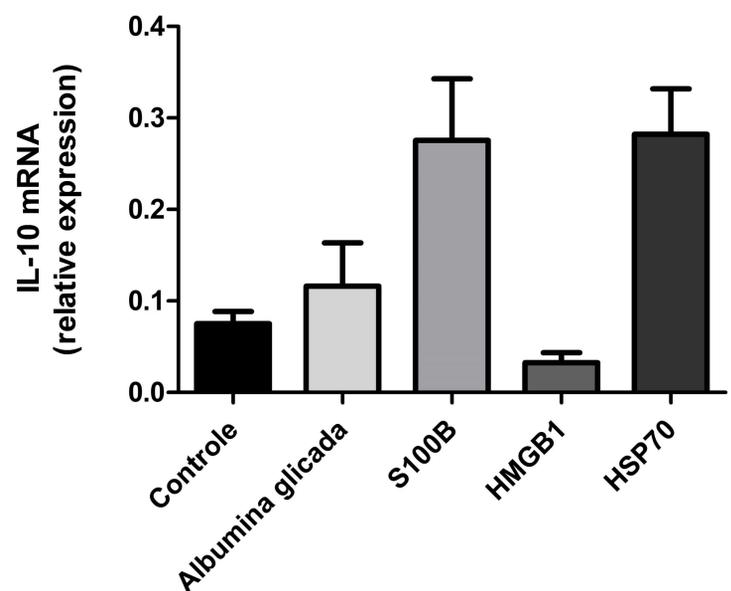
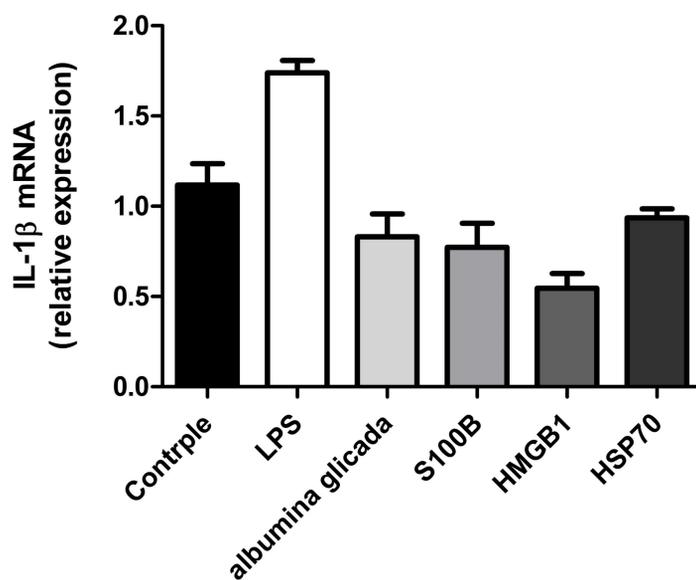
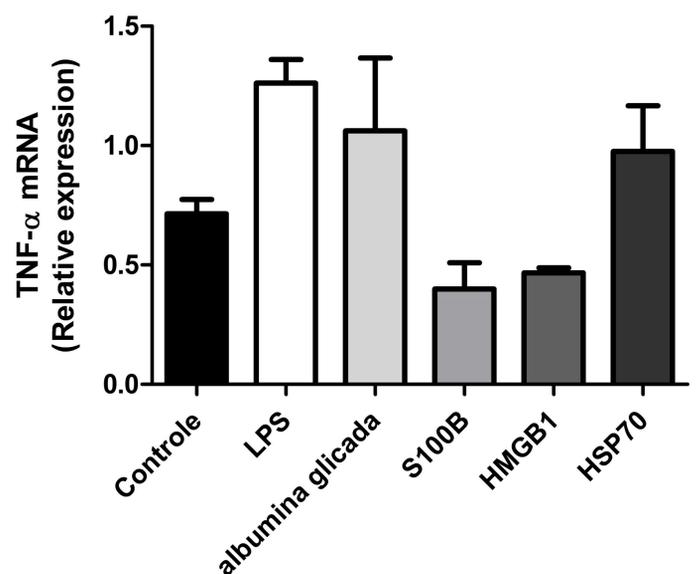
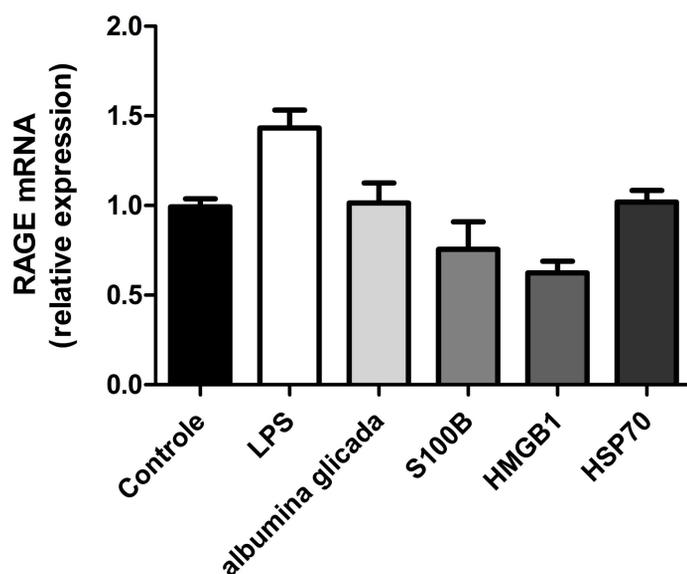
Já para o gene de TNF- $\alpha$ , como se era esperado, o tratamento com LPS aumentou a expressão desta citocina. Foi observado um aumento na expressão induzido pela HSP70. Os outros sinalizadores não induziram nenhum efeito. Havendo também uma diminuição de expressão nos tratamento com S100B e HMGB1

Para o gene IL-1 $\beta$ , o único agonista que promoveu diferenças na expressão foi o tratamento com LPS.

Para checar o estado anti-inflamatório foi medido a expressão de IL-10, em que os tratamentos com LPS, S100B, HSP70, foi observado mudanças na expressão desta citocina.



## Resultados



## Conclusões

Ainda que limitados, os resultados mostram que há diferença na sinalização promovida pela interação dos ligantes com o receptor RAGE. São necessários mais ensaios para concretizar a relação de RAGE e seus diferentes ligantes no processo inflamatório.