

## **EFEITOS DO TRATAMENTO ORAL COM BUTIRATO NA PSORÍASE AGUDA EM CAMUNDONGOS GPR43 KNOCKOUT**

**Palavras-Chave: PSORÍASE, GPR43 KNOCKOUT, BUTIRATO**

**Autores(as):**

**ISADORA ALBIERO, FCA – UNICAMP**

**ROBERTA NICOLLI SAGIORATO (co-orientadora), FCA - UNICAMP**

**Prof<sup>(a)</sup>. Dr<sup>(a)</sup>. HOSANA GOMES RODRIGUES (orientadora), FCA – UNICAMP**

---

### **INTRODUÇÃO:**

A pele tem papel muito importante no sistema imunológico do organismo, não só como uma barreira física, mas também como uma rede de células efetoras e produtoras de mediadores, regulando assim respostas inflamatórias (ABDALLAH et al., 2018). Uma inflamação anormal do corpo pode provocar doenças autoimunes, como a psoríase, que atinge cerca de 2% da população mundial (DENG et al., 2016).

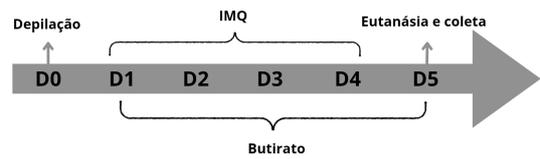
A psoríase depende da interação entre fatores genéticos, ambientais e comportamentais, e é caracterizada por lesões na pele devido à hiperproliferação de queratinócitos, dilatação de vasos sanguíneos e infiltração de leucócitos na derme. Estas alterações resultam numa epiderme escamosa, avermelhada e com coceira (GRIFFITHS et al., 2021). Por ser autoimune, ainda não foi encontrada uma cura, porém existem formas de tratar a doença que aliviam seus sintomas e melhoram a qualidade de vida, todos com foco em diminuir a inflamação do corpo, como o uso de medicamentos tópicos ou biofármacos (ARMSTRONG e READ, 2020). Uma outra forma de reduzir essa resposta inflamatória é com a ajuda do próprio microbioma da pele, que regula a homeostase cutânea, estimulado por ácidos graxos de cadeia curta (COPPOLA, 2022).

Dentre os ácidos graxos de cadeia curta, o butirato tem sido estudado por nosso grupo e já demonstrou efeitos benéficos em diferentes modelos de psoríase, sendo eficaz em reduzir aspectos clínicos da doença, como espessamento da pele e epiderme, bem como a área e número de camadas da epiderme. Para melhor explicar esses efeitos, nos perguntamos se a atuação do butirato é dependente da ligação com seu receptor na membrana GPR43. Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar se o efeito anti-inflamatório do butirato administrado por via oral depende do receptor GPR43, utilizando camundongos knockout para esse receptor.

## METODOLOGIA:

### DESENHO EXPERIMENTAL

O lote de animais GPR43 Knockout foi dividido em 3 grupos: Controle (C), Imiquimode (IMQ) e Imiquimode+Butirato (IMQ+But). Foi induzido psoríase aguda em camundongos GPR43 knockout com a aplicação do creme Ixium (5% IMQ) durante 4 dias consecutivos, para coleta e eutanásia no quinto dia. Junto disso foi feita a administração oral de 150mM butirato diluídos em 220 mL de água durante os 5 dias do experimento, além das medidas do peso dos animais, ingestão de água e ração, e a espessura da pele com ajuda de um paquímetro. No quinto dia foram coletados baço e a pele para análise histológica. Ademais, também foram feitos lotes passando o creme apenas nas orelhas dos animais, para análise histológica. Em todos os casos, o uso dos animais foi aprovado pelo CEUA/UNICAMP (CEUA: 6059-1/2022).

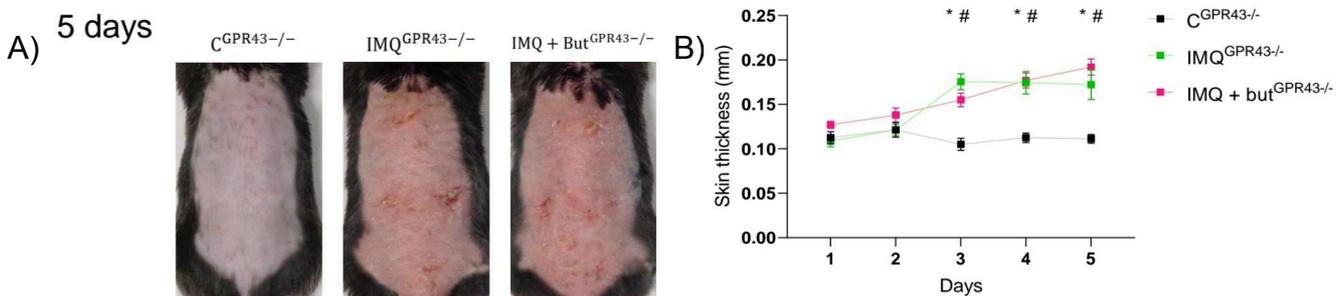


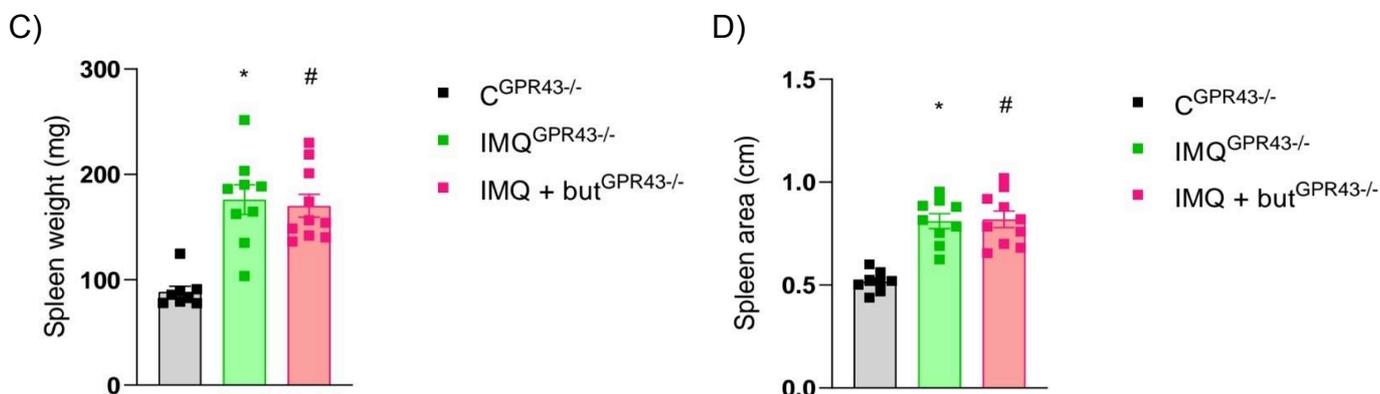
Para a histologia foi usado o método de coloração de hematoxilina e eosina (H&E) e a análise estatística de média e erro padrão da média foi feita com o programa Prisma 8, One-Way ou Two-Way ANOVA dependendo do tipo de dado analisado e pós-teste Bonferroni, considerando diferença estatística quando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS E DISCUSSÃO:

O primeiro experimento realizado foi o da indução da psoríase no dorso dos animais GPR43 knockout, para avaliar se o tratamento com butirato teria ação na ausência desse receptor (**Figura 1**). Para isso, foram avaliados a espessura da pele com paquímetro, peso e área do baço, e análise histológica (**Figura 2**) da espessura, área e número de camadas da epiderme.

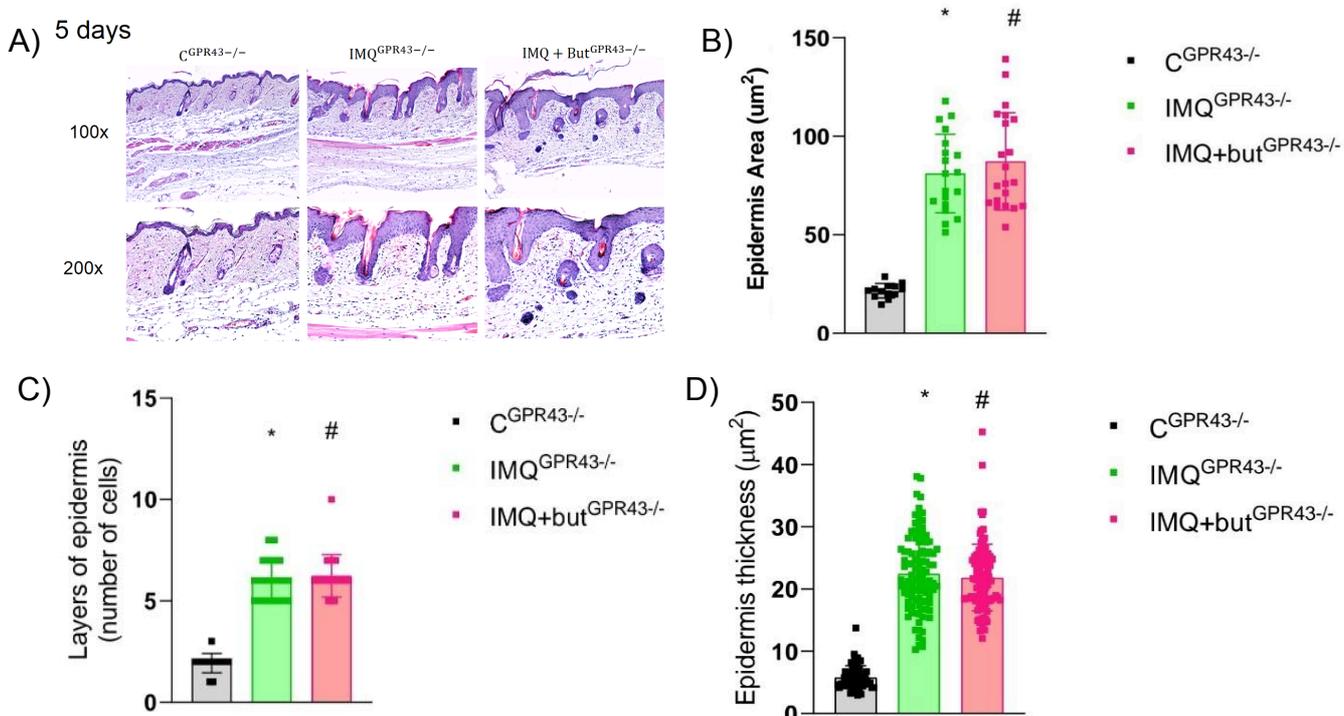
Na figura 1, podemos observar que a espessura da pele dos grupos IMQ e IMQ+But eram maiores que a dos animais do grupo C, mas que esses dois grupos não deram diferença significativa entre si. O mesmo pode ser observado na análise do peso e da área do baço.





**Figura 1. (A) Fotos representativas do dorso dos camundongos no quinto dia.** Comparação das características físicas do dorso dos grupos controle (C), imiquimode (IMQ) e grupo tratado com butirato (IMQ + But). **(B) Espessura da pele.** Valor da espessura da pele durante 5 dias. **(C e D) Análise do baço.** Peso e área do baço. Os valores são expressos em média  $\pm$  erro padrão da média,  $p < 0,05$  são considerados significativos, (\*) C versus IMQ, (#) C versus IMQ+But, por One-Way ANOVA e pós teste de Bonferroni.

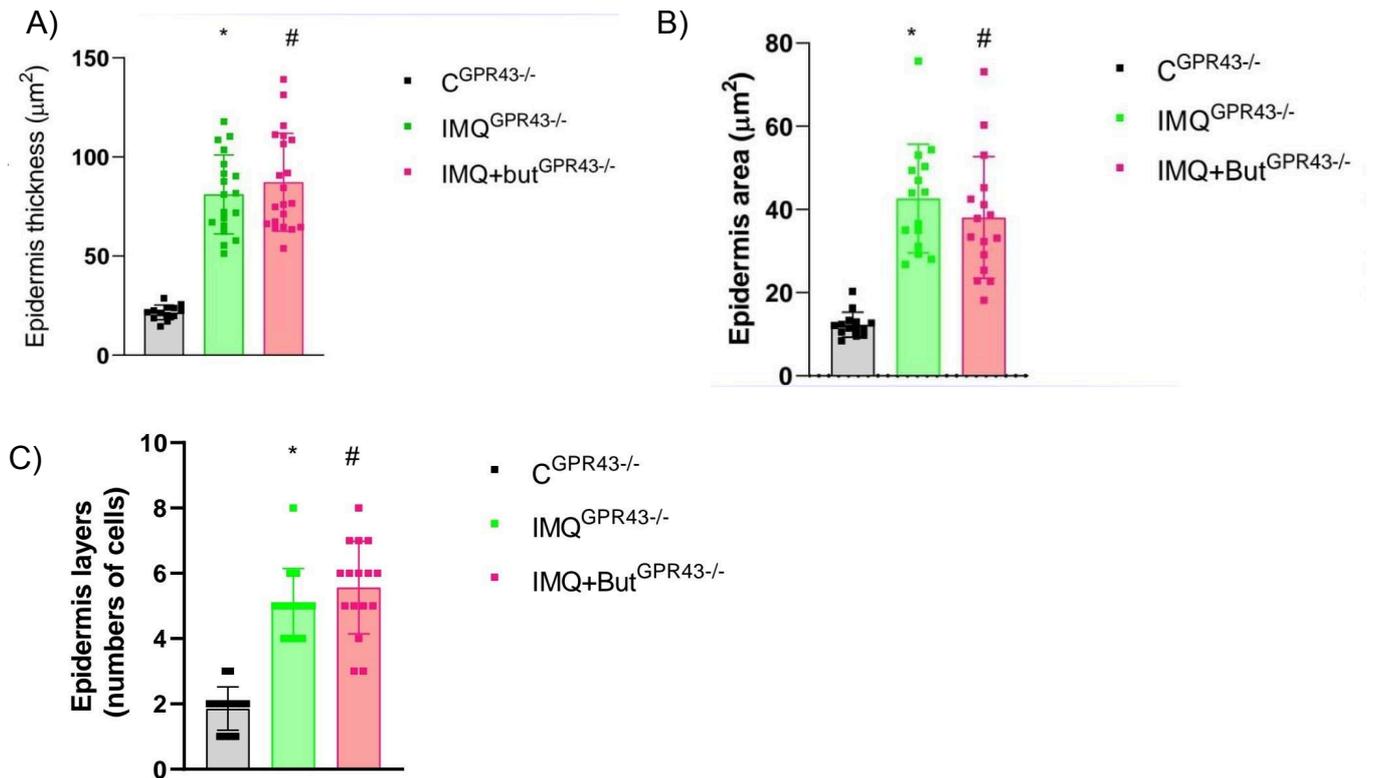
Já na figura 2, pode-se notar que os resultados seguiram com o que foi discutido anteriormente, portanto a espessura, área e número de camadas da epiderme aumentou nos grupos IMQ e IMQ+But, quando comparados ao controle, mas quando comparamos eles dois entre si, não há diferença estatística significativa.



**Figura 2. (A) Imagens representativas da histologia.** Aumentos de 100x e 200x e escala de 100  $\mu$ m. **(B) Área da epiderme.** **(C) Número de camadas da epiderme.** **(D) Espessura da epiderme.** Os valores são expressos em média  $\pm$  erro padrão da média,  $p < 0,05$  são considerados significativos, (\*) C versus IMQ, (#) C versus IMQ+But, por One-Way ANOVA e pós teste de Bonferroni.

Para o segundo experimento, foi feita a indução de psoríase aguda nas orelhas dos camundongos, que também receberam tratamento oral com butirato, como forma de testar a qualidade do tecido para histologia H&E (**Figura 3**).

Ao analisar a histologia do tecido das orelhas, verifica-se os mesmos resultados obtidos na histologia com o tecido do dorso, ou seja, os grupos IMQ e IMQ+But aumentaram em relação ao controle, e o grupo IMQ+But não teve diferença comparado ao grupo IMQ.



**Figura 3.** (A) Espessura da epiderme. (B) Área da epiderme. (C) Número de camadas da epiderme. Os valores são expressos em média  $\pm$  erro padrão da média,  $p < 0,05$  são considerados significativos, (\*) C versus IMQ, (#) C versus IMQ+But, por One-Way ANOVA e pós teste de Bonferroni.

## CONCLUSÕES:

A administração oral de butirato em animais GPR43 Knockout não traz resultados positivos em relação ao tratamento da psoríase. Esses dados sustentam a hipótese de que o butirato é dependente do receptor GPR43 para atenuar os sintomas da psoríase.

---

## **BIBLIOGRAFIA**

- ABDALLAH, Florence, et al. Skin Immune Landscape: Inside and Outside the Organism. Mediators Inflamm. Outubro, 2017. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29180836/>
- ARMSTRONG, April w., READ, Charlotte. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. JAMA, vol 323, p. 1945-1960. Maio, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32427307/>
- COPPOLA, Serena, et al. Potential Clinical Applications of the Postbiotic Butyrate in Human Skin Diseases. Molecules. Março, 2022. Disponível em:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35335213/>
- DENG, Yaxiong, et al. The Inflammatory Response in Psoriasis: A Comprehensive Review. Clinic Rev Allerg Immunol, vol 50, p. 377–389. Junho, 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12016-016-8535-x>
- GRIFFITHS, Christopher E. M., et al. Psoriasis. Lancet, vol 397, p. 1301-1315. Abril, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33812489/>