

## **PAPEL DA EXPRESSÃO DE HSP70 COCLEAR NA PERDA AUDITIVA INDUZIDA PELO ENVELHECIMENTO<sup>1</sup>**

**Victória Luísa da Rosa Ribeiro<sup>2</sup>, Letícia Compagnon<sup>3</sup>, Samara Nicole Friske<sup>4</sup>, Marcos Soares<sup>5</sup>, Thiago Gomes Heck<sup>6</sup>, Matias Nunes Frizzo<sup>7</sup>**

<sup>1</sup> Pesquisa institucional desenvolvida no Grupo de Pesquisa em Fisiologia (GPeF) da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUI)

<sup>2</sup> Aluna do Curso de Graduação em Medicina da UNIJUI, bolsista PIBIT/CNPQ, victoria.ribeiro@sou.unijui.edu.br, Ijuí/RS/Brasil

<sup>3</sup> Aluna do Curso de Fisioterapia da UNIJUI, bolsista PIBIT/CNPQ, leticia.compagnon@sou.unijui.edu.br, Ijuí/RS/Brasil

<sup>4</sup> Aluna do Curso de Medicina Veterinária da UNIJUI, bolsista PIBIT/UNIJUI, samara.friske@sou.unijui.edu.br, Ijuí/RS/Brasil

<sup>5</sup> Professor do Curso de Medicina da UNIJUI e Aluno de doutorado do Programa de Pós Graduação em Distúrbios da Comunicação Humana (UFSM), m.soares@unijui.edu.br, Ijuí/RS/Brasil.

<sup>6</sup> Professor Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde (PPGAIS/UNICRUZ/UNIJUI) e Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional (PPGMMC), thiago.heck@unijui.edu.br, Ijuí/RS/Brasil

<sup>7</sup> Professor Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde (PPGAIS/UNICRUZ/UNIJUI), matias.frizzo@unijui.edu.br, Ijuí/RS/Brasil

**Introdução** – A perda auditiva é a mais prevalente desordem sensorial e um problema que cresce globalmente. A presbiacusia (perda de audição associada à idade) é uma condição que afeta mais de trezentos milhões de idosos em todo o mundo e prevê-se que com o aumento da esperança média de vida nos próximos 20 a 30 anos venha a ter impacto na vida de quase mil milhões de pessoas. Um dos processos decorrentes do envelhecimento é que o quadro de danos celulares causados por estresse oxidativo. Esses danos se acumulam com o tempo, levando à disfunção mitocondrial e consequente perda auditiva. Nesse sentido, estudos têm observado fatores protetores da cóclea como a expressão de proteínas de choque térmico (HSPs), em especial a de 70 kDa (HSP70), visto que níveis elevados desta proteína podem evitar o acúmulo de proteínas mal dobradas resultantes do envelhecimento e, em alguns casos, prevenir a apoptose das células ciliadas da cóclea, visto que ela impede os danos decorrentes do estresse oxidativo.

**Objetivos** – Avaliar se a capacidade auditiva de animais está relacionada com a idade e com expressão da HSP70 ao longo do envelhecimento do animal.

**Metodologia** – Foram utilizados 30 ratas Wistar divididos de 4 faixas etárias: 2 meses (n=10), 3 meses (n=8), 1 ano (n=8) e 2 anos (n=4). Foi realizado a avaliação auditiva nos animais através do Potencial Evocado Auditivo de Tronco Encefálico (PEATE), através do Vivosonic Integrity V500 system®. Os animais foram anestesiados por via intraperitoneal com cetamina (80mg/kg) e xilazina (10mg/kg) e colocados na sala anecoica. Os dados foram expressos em Limiares Auditivos. Utilizou-se da plataforma *Gene Expression Omnibus* para avaliação em banco de dados de estudos

já existentes a expressão de genes de interesse. Para fazer a busca na plataforma, utilizou-se como palavras-chaves “*heat shock protein, oxidative stress e cochlea*” e selecionou-se a opção *GEO Profiles Database*. A partir deste método inicial selecionamos artigos sobre modelos de perda auditiva relacionados à idade, com relação à cóclea, selecionando em “amostra de subconjuntos”. O trabalho selecionado para estudo: “*Gene expression profile of the age-related hearing loss cochlea in DBA/2J mice*”. A partir da base de dados fornecida por esse estudo por meio da análise do gene coclear realizada, foi possível retirar informações sobre a proteína de choque térmico da família 70 1B (HSPa1b), que possui como ID 15511. Utilizou-se também a plataforma *GEO2R* para procurar o gene de interesse através de seu ID de contribuição e, assim, analisar e comparar os grupos de interesse do estudo quanto o valor de expressão desse gene determinado. Para análise estatística, foi realizado teste de Análise de Variância (ANOVA) de uma via seguido pelo teste de Tukey, sendo considerado nível de significância de 5%. Resultados expressos em média  $\pm$  desvio padrão. O projeto foi aprovado pelo Comissão de Ética para o Uso de Animais (CEUA) da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ) com protocolo nº 058/15.

**Resultados** – Os resultados do exame PEATE indicam aumento na perda auditiva conforme o aumento das idades dos animais ( $p < 0,0001$ ). A melhor qualidade auditiva, ou seja, a menor média de limiar auditivo alcançado (5,5 dB), ocorreu nos animais que estavam na puberdade. Já a maior perda auditiva, ou seja, maior média de limiar auditivo (43,75 dB), identificamos nos animais mais idosos, caracterizando um decréscimo da audição conforme o envelhecimento do animal. Em relação aos valores de expressão de HSP70 (gene HSPa1b) coclear encontrado na Plataforma *GEO2R*, identificamos diferença no valor de expressão entre os grupos, visto que os animais de 7 semanas apresentaram valores superiores (média = 7492 U.A.) aos animais do grupo de 32 semanas (média = 2555 U.A.). O estudo descreve que os camundongos com 7 semanas apresentam perda auditiva moderada/leve, enquanto que os de 32 semanas são descritos apresentando perda auditiva severa. Logo, pode-se relacionar a baixa expressão da HSP70 (gene HSPa1b) coclear com a severidade da perda auditiva nesses modelos animais.

**Conclusões** – Considerando que a expressão da HSP70 possui efeito citoprotetor, isso porque, as HSP70 são importantes proteínas do tipo chaperonas que facilitam o dobramento de proteínas e que evitam que esse ocorra de maneira incorreta, os níveis de expressão desta proteína podem evitar ou amenizar a perda auditiva. Logo, uma expressão diminuída desta proteína na cóclea, assim como ocorre gradativamente com o envelhecimento, pode levar a uma perda na citoproteção e por conseguinte menor função celular/tecidual.

**Palavras-chave** – Presbiacusia; Proteínas de Choque Térmico HSP70; Citoproteção; Estresse Oxidativo.