

Análise histopatológica dos órgãos linfóides de truta arco-íris (*Oncorhynchus mykiss*) tratados com ciclosporina e tacrolimus

Amanda Fernandes Gimenez, Túlio Teruo Yoshinaga, José Roberto Kfoury Junior

Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo

amanda1204@usp.br

Objetivos

O objetivo desse projeto foi verificar possíveis alterações histopatológicas causadas pela administração de ciclosporina e tacrolimus em truta arco-íris administrados através de emulsões para utilização em estudos envolvendo transplantes e rejeição imunológica em peixes.

Métodos e Métodos

Cinco grupos de 20 truta arco-íris foram tratados com emulsões contendo duas dosagens de tacrolimus (0,5 e 1,5 mg/kg) e ciclosporina (20 e 40 mg/kg), um grupo recebeu apenas emulsão como controle. Os imunossupressores foram dissolvidos em solução salina 0.7% e misturadas com óleo (1:1) contendo 1% do emulsificante ArlacelTM 165 (Croda) em Vortéx por 30 minutos até obter uma solução branca e viscosa. Os imunossupressores foram administrados através de uma única injeção intracelomática. Então, amostras dos órgãos linfóides foram coletadas 3 e 7 dias após as injeções para análises histopatológicas por coloração de hematoxilina/eosina e de Rosenfeld.

Resultados e discussão

Baseado em estudos com mamíferos, o rim seria o órgão mais afetado. No entanto, as análises histológicas do rim em sua porção cranial e caudal não demonstraram nenhuma alteração patológica aparente nos animais tratados. Estruturas microscópicas como tecido hematopoiético e células adrenais, bem como melanomacrófagos na porção cranial estavam normais, além de glomérulos, túbulos renais proximais e distais, arteríola na porção caudal,

sem nenhum sinal de fibrose como reportado em estudos com mamíferos. Análises histológicas do fígado demonstraram funções normais com um leve grau de inchado nos hepatócitos, indicando alta atividade metabólica. Ambos imunossupressores são metabolizados via citocromo P450 no fígado e possuem meia vida em torno de 24 horas. No entanto, outras estruturas como as células de Von Kupffer, ducto biliar e veia porta-hepática estavam normais. O baço não apresentou nenhuma alteração nas suas funções hematopoiéticas ou tecidual. Este resultado era esperado, já que a ciclosporina e o tacrolimus não tem efeitos patológicos no baço em estudos em mamíferos.

Conclusões

Baseado nas análises histopatológicas, não houve nenhum dano causado pela administração de imunossupressores nos animais tratados. A emulsão se mostrou uma opção viável para administração deste tipo de medicamento em peixes, uma vez que promove uma liberação lenta e evita o excesso de manipulação dos animais. Assim, imunossupressores podem ser utilizados em estudos com transplantes de células germinativas e rejeição imunológica em peixes.

Referências Bibliográficas

GARCIA, S. C.; LOPES, L. dos S.; SCHOTT, K. L.; BECK, S. T.; POMBLUM, V. J. Ciclosporina A e tacrolimus: uma revisão. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, v. 40, n. 6, p. 393–401, 2004.
RATHEE, P.; CHAUDHARY, H.; RATHEE, S.; RATHEE, D.; KUMAR, V. Immunosuppressants: A Review. *The Pharma Innovation Journal*, v. 1, p. 1–12, 2013.

Histopathological analysis of lymphoid organs of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) treated with cyclosporine and tacrolimus

Amanda Fernandes Gimenez, Túlio Teruo Yoshinaga, José Roberto Kfoury Junior

School of Veterinary Medicine and Animal Sciences, University of São Paulo

amanda1204@usp.br

Objective

In order to evaluate the viability of using immunosuppressants in transplantation and immunological rejection studies in fish, this project aimed to investigate possible histopathological alterations that may be caused by the administration of cyclosporine and tacrolimus through emulsion in lymphoid organs of rainbow trout.

Materials and Methods

Five groups containing 20 rainbow trout each were treated with emulsion-containing two different dosages of tacrolimus (0.5 and 1.5 mg/Kg) and cyclosporine (20 and 40 mg/Kg), one group receive only emulsion as a control. Immunosuppressants were diluted in saline solution 0.7%, then mixed with oil containing 1% of ArlacelTM 165 (Croda) in vortex for 30 minutes until form a white-viscous solution. Immunosuppressants were administrated through a single intracelomatic injection. Then, lymphoid organs samples were collected from each group three- and seven-days post injection for histopathological analysis using hematoxylin/eosin and Rosenfeld stains.

Results and discussion

Based on previous studies with mammals, kidney would be the most affected organ by cyclosporine and tacrolimus. However, histopathological analysis revealed no pathological alteration in head- or caudal kidney. Microscopic structures, such as hematopoietic tissue, adrenal cells, and melanomacrophages were normal when

observed in the head kidney, as well as glomerulus, proximal and distal renal tubules in the caudal kidney, with no sign of fibrosis as reported in mammals. In addition, liver histological analysis showed normal functions with a lower degree of swelling hepatocytes, indicating a high metabolic activity. Both immunosuppressants are metabolized by liver through P450 cytochrome in liver, with half-life around 24 hours. However, other cells structures as Von Kupffer cells, biliary duct and hepatic portal vein were normal. Spleen analysis revealed no pathological alteration in hematopoietic functions and tissue. In the spleen, cyclosporine and tacrolimus did not presented any pathological effects, similar result described in mammalian studies.

Conclusions

Based on our results there was no significative pathological alteration in rainbow trout treated with cyclosporine and tacrolimus. Emulsions formulations proved to be a feasible method to administrate these medicines in fish, since they promote a slow release of the drugs and avoid stress manipulation. Thus, immunosuppressants can be used in transplantation and immune rejection studies in fish.

References

- GARCIA, S. C.; LOPES, L. dos S.; SCHOTT, K. L.; BECK, S. T.; POMBLUM, V. J. Ciclosporina A e tacrolimus: uma revisão. J. Bras. Patol. Med. Lab, v. 40, n. 6, p. 393–401, 2004.
- RATHEE, P.; CHAUDHARY, H.; RATHEE, S.; RATHEE, D.; KUMAR, V. Immunosuppressants: A Review. The Pharma Innov J., v. 1, p. 1–12, 2013.