



Programa transcricional induzido em resposta à ativação do receptor GPR120 em células microgliais

Allana I. Osik*, Daiane Engel, Joseane Morari, Lício A. Velloso

Resumo

A obesidade é doença prevalente que origina um processo inflamatório em todo o corpo, inclusive no hipotálamo: o centro do controle da homeostase energética. As células microgliais são as principais responsáveis pela expressão de programas inflamatórios no sistema nervoso central. Em suas membranas celulares, verificou-se a presença do receptor GPR120, cuja ativação por gordura insaturada está envolvida em resposta anti-inflamatória. Nossa hipótese é que o estímulo do GPR120 gera um programa transcricional anti-inflamatório, de modo que o objetivo principal deste trabalho é avaliar a expressão gênica diferencial resultante de sua ativação. Observamos que, *in vitro*, o estímulo por um agonista sintético do GPR120 tende a reduzir citocinas inflamatórias em BV2, células microgliais de camundongos.

Palavras-chave:

Obesidade, GPR120, micróglia.

Introdução

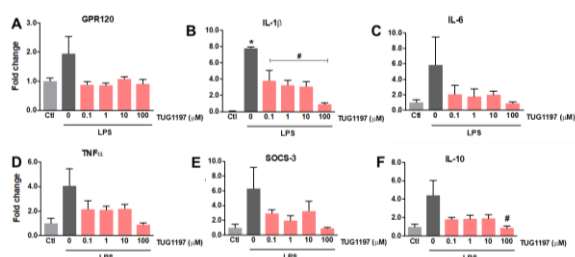
Em 2025, o mundo terá 2,7 bilhões de obesos¹. O entendimento da homeostase energética é, portanto, essencial para o desenvolvimento de tratamentos para essa doença. Sabe-se que a obesidade origina um processo inflamatório extenso, inclusive no sistema nervoso central, onde está o nosso regulador energético: o hipotálamo². Uma das principais células envolvidas nessa resposta é a microglia³. Ao contrário da gordura saturada, a ingestão de gordura insaturada reduz a inflamação hipotalâmica⁴. Estudos recentes demonstram a participação de um receptor de membrana nessa resposta anti-inflamatória, o GPR120⁵. Nossa hipótese é que o estímulo do GPR120 gera um programa transcricional anti-inflamatório, de modo que o objetivo principal deste trabalho é avaliar a expressão gênica diferencial resultante de sua ativação.

Resultados e Discussão

Realizamos três experimentos a fim de detectar tal tendência anti-inflamatória. Utilizamos células BV2 - micróglia de camundongos - e o agonista sintético específico do GPR120 - o TUG1197.

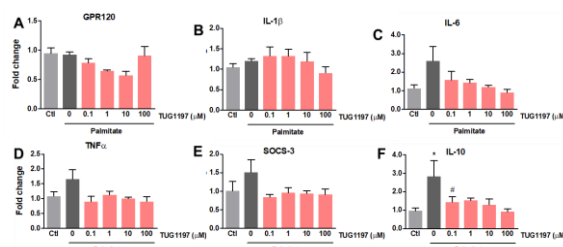
No primeiro experimento, a ativação do receptor *per se* não foi capaz de induzir um perfil anti-inflamatório preventivo. Por isso, desafiamos as células com um insulto inflamatório: pós uma hora de pré-tratamento com o TUG1197, realizamos uma ativação inflamatória de seis horas com lipopolissacarídeo (LPS).

Figura 1. Efeito do tratamento com TUG1197 e LPS na expressão gênica de citocinas e do receptor GPR120 em células BV2. Os resultados estão representados como média + erro padrão da média, n = 5; ANOVA de uma via seguido do pos-hoc de Tukey, *p < 0,05 vs. veículo.



Para aproximar o efeito inflamatório *in vitro* daquele que decorre da alimentação por gordura saturada, realizamos um terceiro experimento, agora, com insulto celular por palmitato.

Figura 2. Efeito do tratamento com TUG1197 e ácido palmítico na expressão gênica de citocinas e do receptor GPR120 em células BV2. Os resultados estão representados como média + erro padrão da média, n = 5; ANOVA de uma via seguido do pos-hoc de Tukey, *p < 0,05 vs. veículo.



Conclusões

A ativação do receptor GPR120 induz um perfil transcricional anti-inflamatório frente a um insulto inflamatório em células microgliais de camundongos *in vitro* e é, portanto, um interessante possível alvo farmacológico para tratamento da obesidade.

Agradecimentos

Ao laboratório de Sinalização Celular, do Centro de Pesquisa em Obesidade e Comorbidades na Unicamp, ao orientador, Lício Velloso, e às coorientadoras, Daiane e Joseane.

¹ WHO, Obesity and overweight, Fact Sheet, *Updated October. 2017.*

² Schwartz MW et al. Central nervous system control of food intake. *Nature. 2000; 404(6778): 661-71.*

³ Kettenmann H, Hanisch UK, Noda M, Verkhratsky A. Physiology of microglia. *Physiol Rev. 2011; 91(2):461-553.*

⁴ Endres S et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med. 1989, 320: 265-71.*

⁵ Draganou, N.R.V et al. Polyunsaturated fatty acid receptors, GPR40 and GPR120, are expressed in the hypothalamus and control energy homeostasis and inflammation. *J. Neuroinflammation 14, 2017.*