

## Avaliação dos efeitos de fatores séricos obtidos de camundongos resistentes ou propensos à obesidade sobre aspectos inflamatórios em linhagens de células hipotalâmicas

Davi Sidarta V. R. de Oliveira\*, Rodrigo S. Carraro, Daniela S. Razolli, Lício A. Velloso, Nathalia Romanelli V. Dragano.

### Resumo

A obesidade é uma doença de grande impacto sistêmico, sendo o principal fator de risco para diabetes, hipertensão e esteatohepatite. Embora tal condição seja associada a fatores ambientais e comportamentais, mecanismos finos de controle da homeostase energética têm sido amplamente descritos. O hipotálamo exerce um fino controle sobre a homeostase energética, e sua disfunção - predominantemente devido ao consumo de gorduras saturadas - tem sido apontada como fator decisivo na fisiopatogênese da obesidade e suas comorbidades. Sabe-se que camundongos heterogênicos ganham massa corporal diferentemente após exposição a dieta hiperlipídica, podendo ser divididos em propensos ou resistentes à obesidade induzida por dieta. Estudos mostraram que camundongos resistentes desenvolvem inflamação hipotalâmica em menor intensidade que camundongos propensos. Entretanto, a incidência de alterações da homeostase glicêmica e esteatohepatite em camundongos resistentes ou propensos cronicamente obesos, e sua relação com inflamação hipotalâmica, ainda não é elucidada. Nosso objetivo foi avaliar a correlação de alterações na homeostase glicêmica e perfil inflamatório hepático em camundongos propensos e resistentes cronicamente obesos e a expressão de genes pró-inflamatórios em linhagens celulares CLU189 (neurônios hipotalâmicos) e BV2 (microglia) tratadas com soro obtido desses camundongos.

**Palavras-chave:** obesidade, comorbidades, hipotálamo

### Introdução

A obesidade é uma doença cuja prevalência e incidência aumentam alarmantemente, e se constitui no principal fator de risco para diabetes mellitus e esteatohepatite<sup>1</sup>. Diversos mecanismos atuam permitindo a regulação fina do balanço energético via alteração do consumo alimentar e dos gastos de energia em mamíferos. O centro regulador desse complexo sistema é o hipotálamo - pequena região do diencefalo que detecta e integra informações advindas da periferia, a respeito do estado nutricional do organismo e de suas reservas energéticas, e de outras regiões do sistema nervoso central (SNC)<sup>2</sup>.

Sabe-se que camundongos heterogênicos ganham massa corporal e desenvolvem sua adiposidade diferentemente frente a uma dieta hiperlipídica (HFD), sendo divididos em propensos (OP) ou resistentes (OR) à obesidade induzida por dieta. Estudos mostraram que camundongos OR desenvolvem inflamação hipotalâmica em menor intensidade que camundongos OP<sup>3</sup>. Entretanto, a incidência de alterações da homeostase glicêmica e de esteatohepatite em camundongos OP ou OR cronicamente obesos e sua relação com fatores séricos que afetam o hipotálamo ainda não é elucidada.

Desse modo, nosso objetivo foi avaliar possíveis correlações de alterações na homeostase glicêmica e perfil inflamatório hepático de camundongos expostos a HFD durante 16 semanas e divididos em OP e OR com a resposta de linhagens de células neuronais hipotalâmicas (CLU189) e de microglia (BV2) frente ao tratamento com o soro desses camundongos.

### Resultados e Discussão

Camundongos Swiss separados em OP ou OR (quartis com maior ou menor ganho de massa corporal, respectivamente) foram submetidos aos testes GTT e ITT após 16 semanas de HFD. Foram extraídos fígado e sangue (soro). O perfil inflamatório hepático foi avaliado por Western-Blotting e PCR. Amostras de soro encontram-

se em análise de componentes por espectrometria de massas. As linhagens celulares CLU189 e BV2 foram tratadas com soro dos animais OP e OR a 2% (v/v).

Nossos resultados mostram que não houve correlação entre expressão de citocinas inflamatórias hepáticas entre animais OP e OR, tampouco entre os resultados de GTT e ITT após 16 semanas de HFD, embora isso possa ser distinto para períodos mais curtos de dieta. Isso sugere que não há correlação entre a incidência de esteatohepatite e alterações da homeostase glicêmica entre animais cronicamente obesos com maior ou menor ganho de peso. O resultado dos experimentos com linhagens celulares *in vitro*, em andamento, contribuirá para a elucidação da relação entre a inflamação hipotalâmica e os resultados obtidos.

### Conclusões

Embora mais estudos sejam necessários na área, nossos resultados sugerem que frente à cronificação da obesidade, a relação entre resistência/propensão à obesidade e a incidência de alterações da homeostase glicêmica e do perfil inflamatório hepático se perde. O resultado dos experimentos com linhagens celulares *in vitro*, em andamento, contribuirá para a elucidação da relação entre a inflamação hipotalâmica e os resultados obtidos.

### Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Lício A. Velloso, colegas de laboratório (coautores do presente trabalho) e à FAPESP, pelo fomento.

1-NCD Risk Factor Collaboration. The Lancet. 2016 387;10026 , p1377 – 1396.

2- Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. Nature 2000, 404(6778): 661-71.

3-Souza, G.F.P. et al. Sci Rep.. 2016 Jul 4;6:29290.