

## AVALIAÇÃO DO PAPEL DO PALMITATO NA MODULAÇÃO DE AUTOFAGIA HIPOTALÂMICA EM ANIMAIS SUBMETIDOS À CIRURGIA DE ESTEREOTAXIA E AO TRATAMENTO *EX VIVO*.

Beatriz Piatezzi Siqueira\*, Andressa Reginato, Josiane Érica Miyamoto, Marciane Milanski.

### Resumo

O uso crônico de dietas hiperlipídicas parecem comprometer a homeostasia na atividade de autofagia em alguns tecidos, por exemplo, o tecido hipotalâmico. A autofagia é um processo de degradação lisossomal que mantém a viabilidade celular ao degradar, por exemplo, organelas senescentes e agregados proteicos. Alterações na atividade nesse processo parecem romper a homeostasia no controle do balanço energético hipotalâmico bem como prejuízo à atividade neuronal, contribuindo para os quadros de obesidade. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do ácido graxo saturado palmitato na modulação de autofagia hipotalâmica. Para isso, foram utilizados os modelos de cirurgia estereotóxica seguindo por tratamento com o ácido graxo intracerebroventricular (i.c.v) bem como o tratamento *ex vivo* do tecido. Como resultados, encontramos que o tratamento *ex vivo* não foi capaz de alterar o conteúdo proteico de marcadores de autofagia. No entanto, no modelo i.c.v, o palmitato foi capaz de induzir a expressão de marcadores de inflamação e genes relacionados a indução do processo de autofagia. O conteúdo proteico da proteína S6, marcadora da atividade de mTORC1 (um clássico inibidor de autofagia), foi menor nos animais tratados com palmitato quando comparado ao controle. Apesar disso, o conteúdo proteico de p62 e LC3B-II, dois importantes marcadores de autofagia, não foram diferentes entre os grupos. Como conclusão, acreditamos que o palmitato seja capaz de interferir na modulação de autofagia hipotalâmica. No entanto, ressaltamos a necessidade na continuidade do estudo para a melhor compreensão deste fenômeno.

### Palavras-chave:

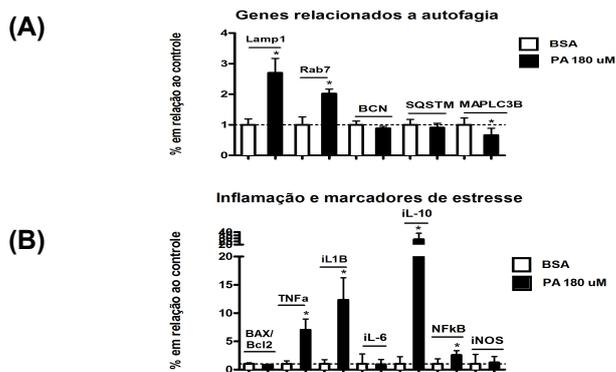
Autofagia, Hipotálamo, Palmitato.

### Introdução

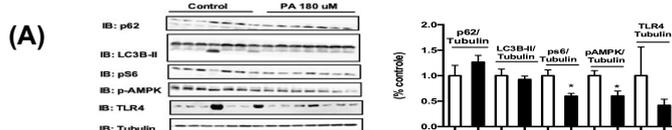
A autofagia é um processo catabólico, que visa manter a integridade celular através da degradação e reciclagem de componentes do citosol e organelas danificadas, contribuindo para a homeostasia hipotalâmica<sup>1</sup>. Alterações na atividade da autofagia parecem romper a homeostasia no controle do balanço energético hipotalâmico bem como prejuízo à atividade neuronal<sup>2</sup>. Assim, nosso estudo teve como objetivo avaliar o papel do palmitato, um ácido graxo saturado, na modulação da autofagia hipotalâmica em animais submetidos à cirurgia estereotóxica e ao tratamento *ex vivo*.

### Resultados e Discussão

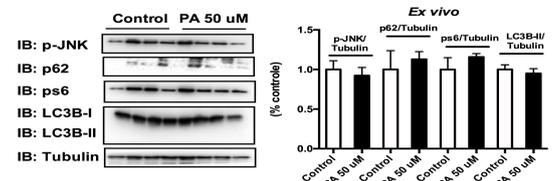
**Figura 1.** Expressão gênica após o tratamento *i.c.v* com palmitato durante 9 dias.



**Figura 2.** Expressão proteica de marcadores autofágicos.



(B)



O tratamento com o palmitato foi capaz de promover aumento significativo na expressão gênica de importantes marcadores inflamatórios como NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6. Em relação à maquinaria autofágica, houve um aumento significativo de LAMP1 e Rab7, genes que estão relacionados a fusão do autofagossomo com o lisossomo. Somando-se a isso, a fosforilação da proteína S6 e o conteúdo proteico dos principais marcadores nos sugere uma indução do processo autofágico no grupo tratado com o ácido graxo. Em relação ao tratamento *ex vivo* com palmitato de curta exposição (4 horas) observamos que o conteúdo proteico dos marcadores de autofagia não foram alterados.

### Conclusão

Conclui-se que o tratamento com o palmitato via cirurgia estereotóxica é capaz de alterar a modulação de marcadores de autofagia hipotalâmica. No entanto, o tratamento *ex vivo* mediante um curto período de exposição ao ácido graxo não pareceu modular a maquinaria autofágica.

### Agradecimentos

CNPq, SAE/UNICAMP, LabDime.

<sup>1</sup>Valdor R, Macian F. Autophagy and the regulation of the immune response. *Pharmacol Res.* 2012;66:475-483. doi: 10.1016/j.phrs.2012.10.003.

<sup>2</sup>Portovedo M, Ignacio-Souza LM, Bombassaro B, Coope A, Reginato A, Razolli DS, et al. Saturated fatty acids modulate autophagy's proteins in the hypothalamus. *PLoS ONE.* (2015)10:e0119850. doi:10.1371/journal.pone.0119850.