



MODULAÇÃO DA PROTEOSTASE PLACENTÁRIA E DESFECHO FETAL EM MODELO ANIMAL DE OBESIDADE MATERNA

Lima, B. S¹.; Salomão, J. S¹.; Sanches, A. P. V¹.; Oliveira, J. L¹.; Ferreira, M. S¹.; Simino, L. A. P¹.; Miyamoto, J. E¹.; Torsoni, A. S¹.; Torsoni, M. A¹.; Milanski, M¹.; Ignacio-Souza, L. M¹

¹Laboratório de Distúrbios do Metabolismo – Labdime – FCA – Unicamp - Limeira, SP

RESUMO

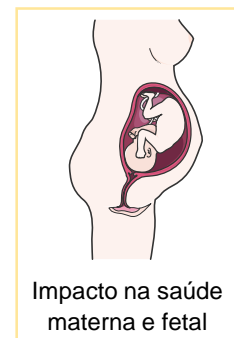
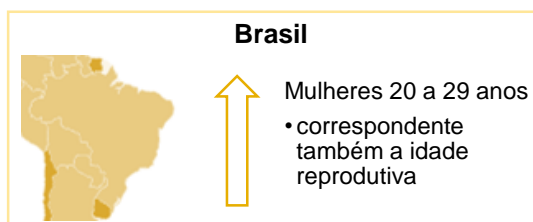
Sabe-se que a saúde materna pode ter impacto significativo no ambiente intrauterino e, portanto, no desenvolvimento fetal e na saúde da criança. Em tecidos “imunoprivilegiados” e transientes como a placenta, alguns mecanismos são importantes para a correta ativação de vias de manutenção da homeostase celular, entre eles a proteostase. O objetivo foi investigar a modulação da proteostase placentária e a relação entre o desfecho fetal em um modelo animal de obesidade materna induzida por dieta hiperlipídica e hipercalórica. Para isso camundongos fêmeas Swiss foram divididas em dois grupos e alimentadas com dieta padrão (CT) ou hiperlipídica (HF). Dados de ingestão e eficiência alimentar, caracterização de peso, perfil glicêmico e lipídico foram realizados nas fases pré-gestacional e gestacional. Após o período gestacional foi realizada a extração e coleta de tecido placentário. Nos resultados, a maior eficiência alimentar e maior ganho de peso pré-gestacional e gestacional do grupo HF, sugeriu maior acúmulo de tecido adiposo. Essas alterações nutricionais culminaram em piora no controle da tolerância à glicose nessa fase. Quanto ao desfecho fetal, o menor peso da prole HF indicou alterações importantes no desenvolvimento ou em vias que regulam a eficiência e o transporte de nutrientes para o feto. Assim, a modulação da proteostase placentária ocorreu de forma a alterar a expressão de LC3 e a dieta representou um fator importante na modificação de parâmetros metabólicos e corporais, afetando tanto a saúde materna quanto o desfecho somático fetal.

Palavras-chave: obesidade, prenhez, placenta, programação fetal

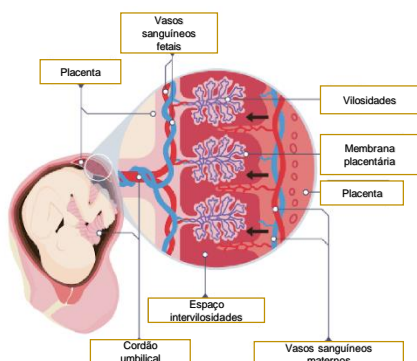
INTRODUÇÃO

Prevalência da obesidade*

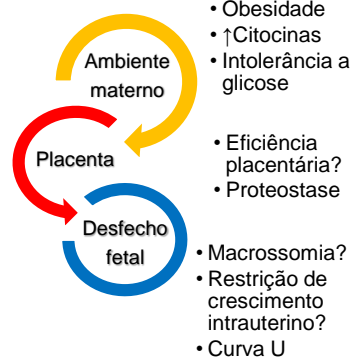
Idade ≥18, 2016 (estimativa padronizada por idade) Mulheres



Durante a gestação, a placenta funciona como a interface materno-fetal, apresentando diversas funções para o desenvolvimento do feto, como a nutricional, respiratória, excretora e endócrina; e estas ocorrendo por meio da difusão a partir da membrana placentária.



A obesidade, tendo um importante componente de autopropagação, induz inflamação crônica e de baixo grau além de desequilíbrio da proteostase.



Assim, estudar as adaptações durante a fase materna relacionadas à placenta torna-se importante para entender os processos que operam durante essa fase da vida. Além disso, uma vez que as modulações na proteostase se mostram presentes nos dois cenários, a proteostase placentária e sua relação com o desfecho fetal em modelo animal de obesidade materna pode ser um mecanismo de adaptação importante para as origens “Dohad”.

OBJETIVO

Investigar a modulação da proteostase placentária e a relação entre o desfecho fetal em um modelo animal de obesidade materna induzida por dieta hiperlipídica e hipercalórica.

METODOLOGIA

Protocolo experimental



Animais e dieta



RESULTADOS

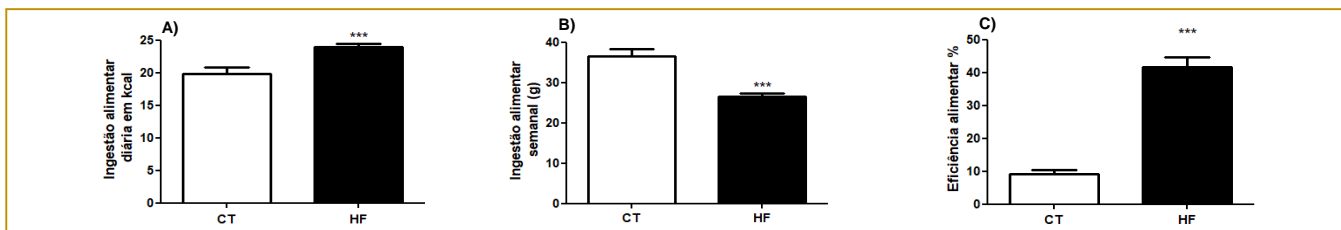


Figura 1. Média de ingestão e eficiência alimentar nos grupos CT e HF. (A) Média de ingestão alimentar diária em Kcal. (B) Ingestão alimentar semanal em gramas. (C) Eficiência alimentar em %. N= 12-21 animais por grupo. *** $P < 0.0005$

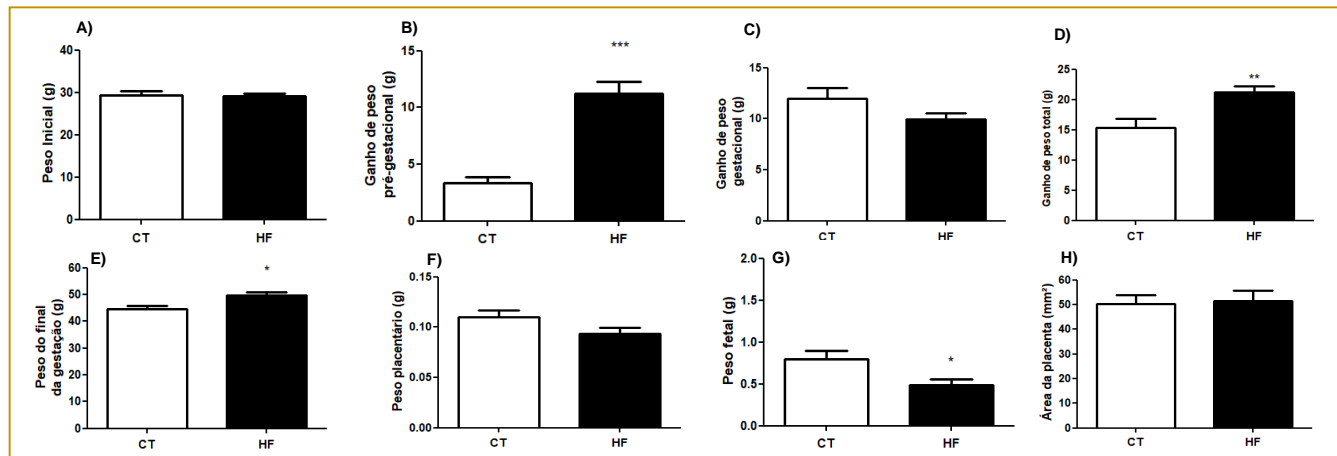


Figura 2. Caracterização de peso materno, fetal e placentário. (A) Peso inicial fêmeas CT e HF. (B) Ganho de peso pré gestacional e (C) ganho de peso gestacional. (D) Ganho de peso total e (E) ganho de peso ao final da gestação. (F) Peso placentário, (G) fetal e (H) área da placenta. N= 9-21 animais por grupo. *** $P < 0.0005$, ** $P < 0.005$, * $P < 0.05$.

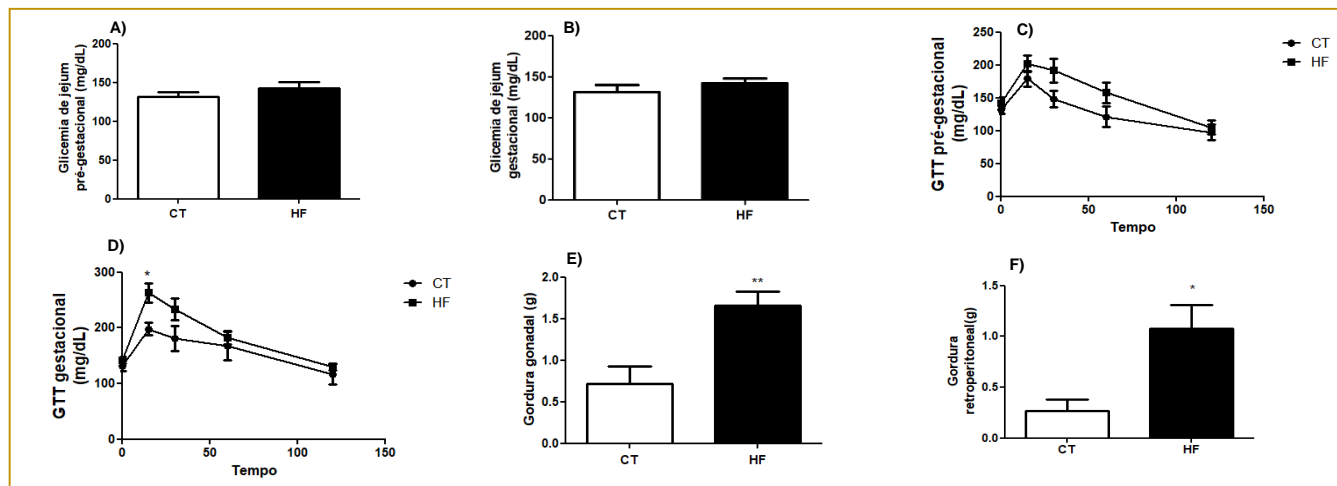


Figura 3. Perfil glicêmico e lipídico dos grupos CT e HF. (A) Glicemia de jejum pré-gestacional em mg/dL. (B) Glicemia de jejum gestacional em mg/dL. (C) Teste de tolerância a glicose (GTT) pré-gestacional. (D) Teste de tolerância a glicose (GTT) gestacional. (E) Quantidade de gordura gonadal em gramas. (F) Quantidade de gordura retroperitoneal em gramas. N= 5-20 animais por grupo. ** $P < 0.005$, * $P < 0.05$.

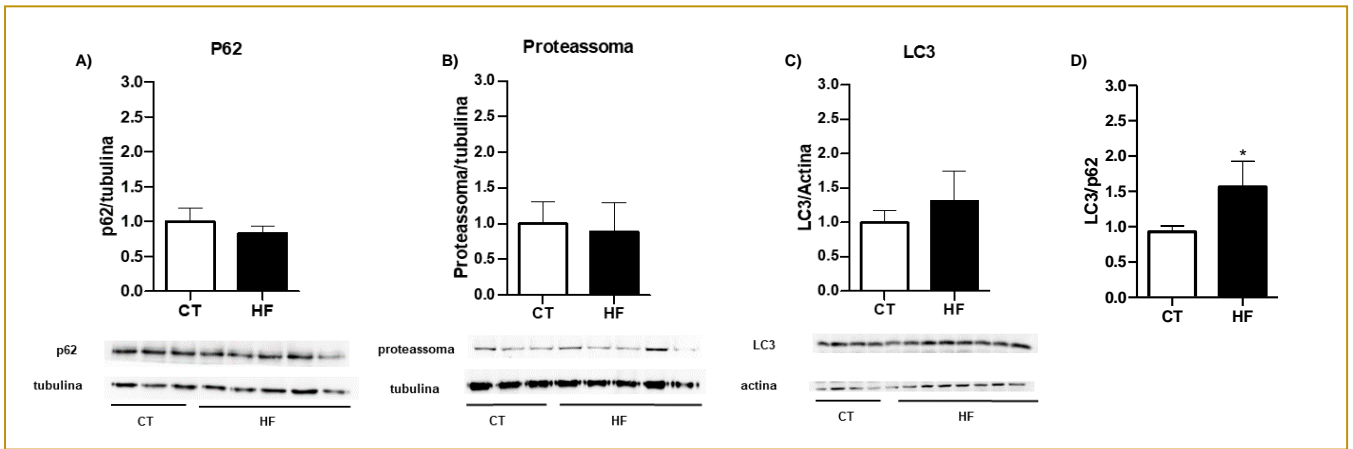


Figura 4. Expressão de proteínas no tecido placentário nos grupos CT e HF. (A) Expressão de P62. (B) Expressão de proteassoma. (C) Expressão de LC3. (D) Relação entre LC3 e p62. N= 3-8 animais por grupo. *P < 0.05

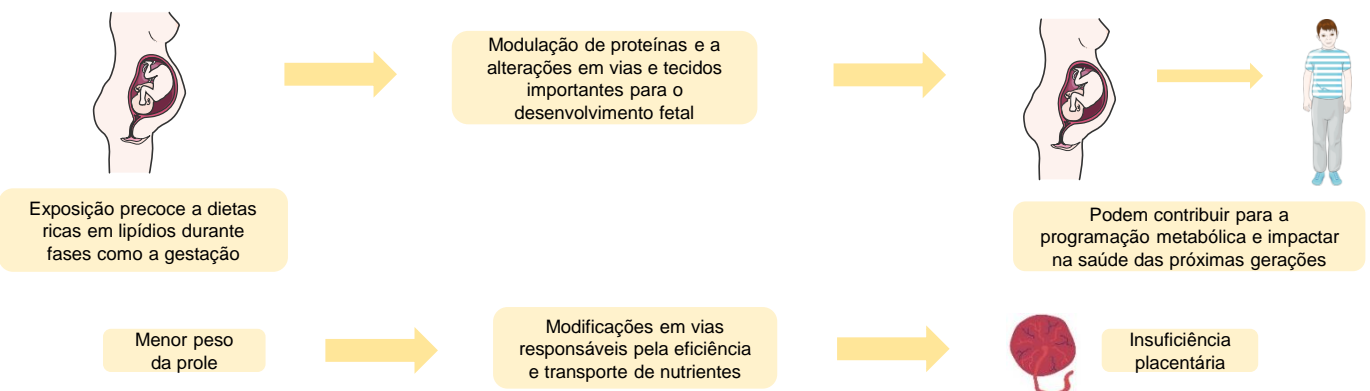
O grupo HF apresentou maior eficiência alimentar e maior ganho de peso pré-gestacional e ao final da gestação, sugerindo maior acúmulo de tecido adiposo principalmente neste primeiro período. Entretanto, quando vamos avaliar o desfecho fetal, o peso da prole é significativamente menor no grupo HF do que no grupo controle, indicando algumas alterações importantes no desenvolvimento do mesmo ou em vias que regulam a eficiência e o transporte de nutrientes para o feto. Os resultados quanto ao perfil glicêmico do grupo HF mostraram alterações sutis, que se tornam efetivamente significativas somente na fase gestacional, a partir de dados de teste de tolerância à glicose (GTT).

Se considerarmos que a proporcionalidade do crescimento somático durante os períodos pré-gestacional e gestacional foi perdido no nosso modelo animal, uma vez que foi o período prévio à gestação o principal responsável pelas adaptações deletérias, haveria de se esperar um crescimento proporcional dos tecidos transitentes, como a placenta. Assim, uma vez que não houve diferença no peso bruto desse tecido, mas que há uma diferença significativa no peso corporal materno, o peso relativo desde torna-se pontualmente reduzido, o que nos leva a fomentar a ideia de insuficiência placentária.

A característica quali/quantitativa do método de avaliação do conteúdo proteico nos indica, visualmente, uma maior expressão de LC3 em detrimento de uma alteração pouco contrastada de p62 e proteassoma no grupo HF comparado ao controle, mas sem diferença estatística entre eles. Reforçamos essa característica de contraste entre essas proteínas uma vez que esses processos são estreitamente correlacionados e uma pequena falha em um deles poderia indicar ativação do outro, na tentativa de manter a homeostase do quadro de reciclagem de proteínas.

Nossos resultados são apenas sutis em sugerir alguma das alterações supracitadas, isso pode ser explicado pela diferença no n amostral, na multiplicidade de gêneros entre os tecidos placentários avaliados ou ainda nos processos utilizados para a quantificação das bandas. Ainda, apesar de preliminar, sugerimos que pode haver um rompimento nos processos auto-reguláveis entre esses dois métodos de degradação celular, como já foi demonstrado em outros tecidos, na vigência de obesidade. Assim, embora não tenha sido encontrada diferença significativa entre as proteínas em questão, no tecido estudado, uma maior expressão de LC3 poderia sugerir maior quantidade de autofagossomos e, portanto, maior autofagia no grupo HF. Por isso, uma alteração, mesmo que sutil nesse sistema de controle, poderia gerar desfechos indesejáveis.

CONCLUSÃO



Por fim, a avaliação de adaptações no proteoma placentário sugeriu a interrupção em processos de auto-regulação nos sistemas responsáveis pela degradação celular no tecido placentário, modulando a proteostase através de alterações na expressão de uma das proteínas importantes para o desenvolvimento durante a prenhez. No entanto, outros estudos futuros tornam-se necessários para melhor compreensão e detalhamento dessas modificações.

REFERÊNCIAS

- ARIAS, E.; CUERVO, A. M. Chaperone-mediated autophagy in protein quality control. *Current Opinion in Cell Biology*, v. 23, n. 2, p. 184–189, 2011.
- BIANCO-MIOTTO, T. et al. Epigenetics and DOHaD: From basics to birth and beyond. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, v. 8, n. 5, p. 513–519, 2017.
- IGNACIO-SOUZA, L. M. et al. Defective Regulation of the Ubiquitin/Proteasome System in the Hypothalamus of Obese Male Mice. *Endocrinology*, v. 155, n. 8, p. 2831–2844, 3 ago. 2014.
- LEDDY, M. A.; POWER, M. L.; SCHULKIN, J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. *Reviews in obstetrics & gynecology*, v. 1, n. 4, p. 170–8, 2008.
- ROSARIO, F. J.; POWELL, T. L.; JANSSON, T. Activation of placental insulin and mTOR signaling in a mouse model of maternal obesity associated with fetal overgrowth. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, v. 310, n. 1, p. R87–R93, 2016.
- SASSON, I. E. et al. Pre-gestational vs gestational exposure to maternal obesity differentially programs the offspring in mice. *Diabetologia*, v. 58, n. 3, p. 615–624, 2015.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight. WHO, 2018. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>.

AGRADECIMENTOS

