



ESTUDO DA REGULAÇÃO DA CDK5 (CYCLIN-DEPENDENT KINASE 5) NA OBESIDADE E SEUS EFEITOS NA TRANSMISSÃO DO SINAL DE INSULINA EM TECIDO HEPÁTICO E MUSCULAR DE CAMUNDONGOS C57BL/6

Thaís Morioka da Silva¹; Letícia da Silva Pires¹; Tamires Zanotto²; Andressa C. Santos²; Paula G. Quaresma²; Laís Weissmann²; Prof^a. Dr^a. Patrícia de Oliveira Prada^{1,2}. Faculdade de Ciências Aplicadas – UNICAMP, Limeira¹. Departamento de Clínica Médica FCM². PIBIC/CNPq.

Palavras-Chave: Proteína CDK5 – Sinalização de insulina – Tecido hepático e muscular

Introdução

A insulina (INS) age em vários tecidos, incluindo tecido muscular e hepático. Em estado de obesidade ocorre resistência à INS (RI) associada à inflamação crônica sub-clínica com aumento da liberação de citocinas e ativação de serinas quinases. Recentemente, Choi et al. demonstraram que a CDK5 (*cyclin-dependent kinase 5*), uma serina quinase da família das ciclinas, estava ativada na dieta hiperlipídica e esta ativação resultava na fosforilação do PPAR γ em serina, gerando redução da sensibilidade insulínica. Entretanto, não foi estudado se a ativação da CDK5 pela dieta hiperlipídica participa da modulação da via de sinalização de insulina em tecido muscular e hepático de animais obesos. Sendo uma serina quinase pode ser que a CDK5 tenha um papel no desenvolvimento de RI na obesidade.

Objetivos

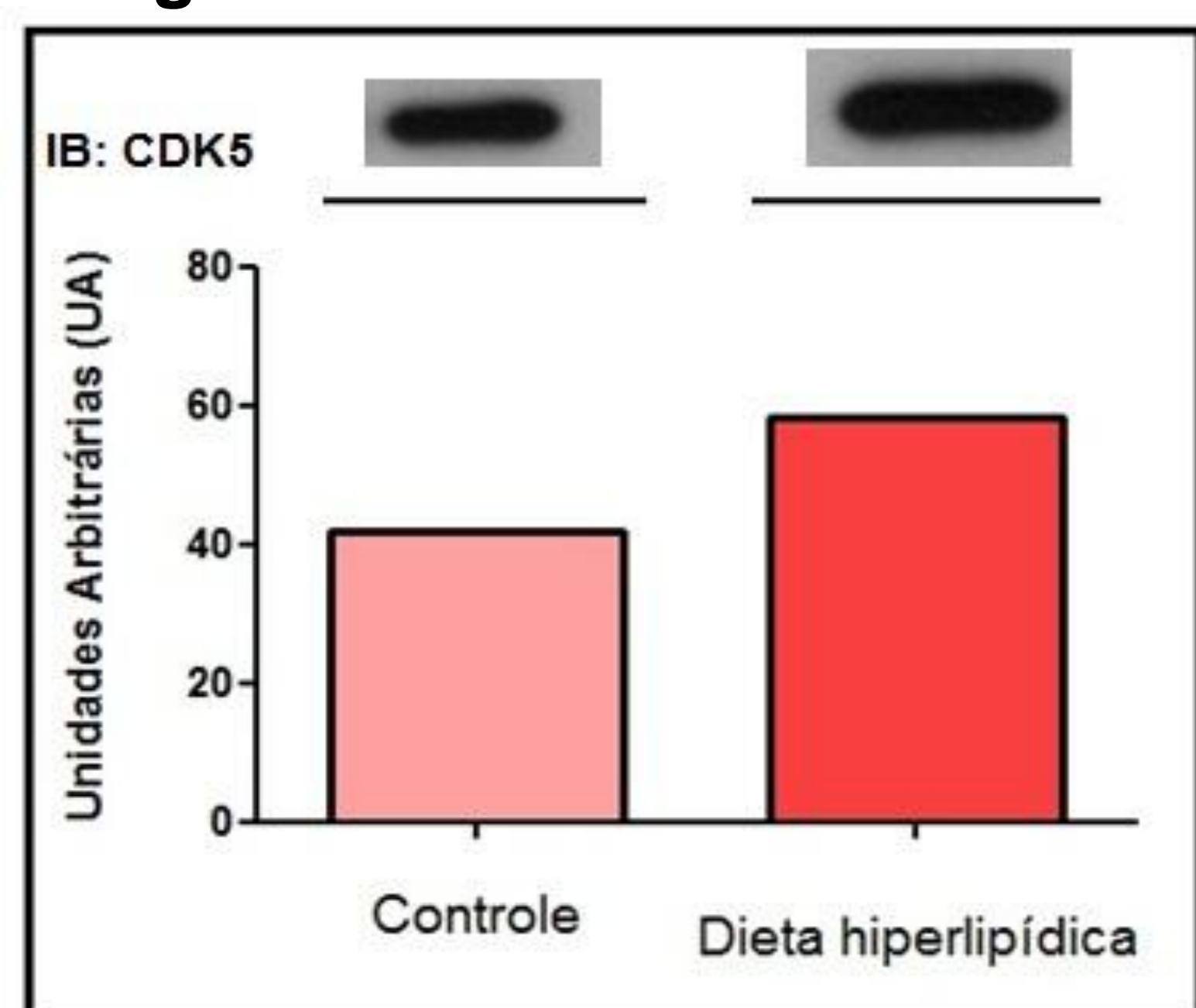
1. Investigar se a CDK5 participa dos mecanismos moleculares de resistência a insulina em tecido hepático e muscular em animais com obesidade induzida por dieta hiperlipídica; 2. Investigar se a inibição da CDK5 reverte, pelo menos em parte, a sensibilidade à insulina tanto no animal inteiro como também especificamente em tecido hepático e muscular de animais obesos.

Metodologia

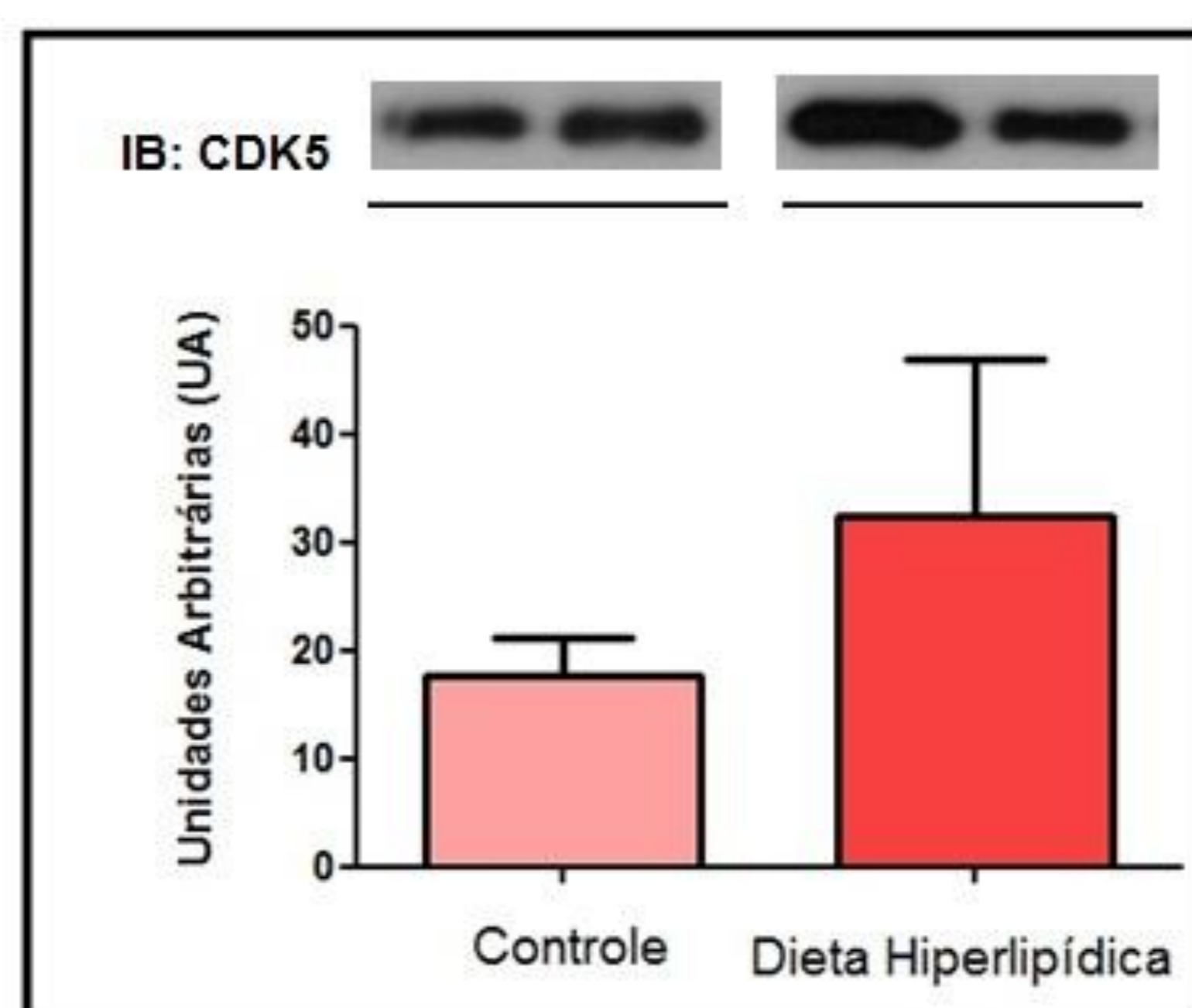
Camundongos machos C57BL/6 \rightarrow Dieta Hiperlipídica \rightarrow Tratamento com Roscovitine (IP) \rightarrow ITT, GTT \rightarrow Extração \rightarrow Alíquota de tecido hepático e muscular \rightarrow Determinação da massas dos tecidos adiposos \rightarrow Immunoprecipitação e Immunoblotting.

Resultados

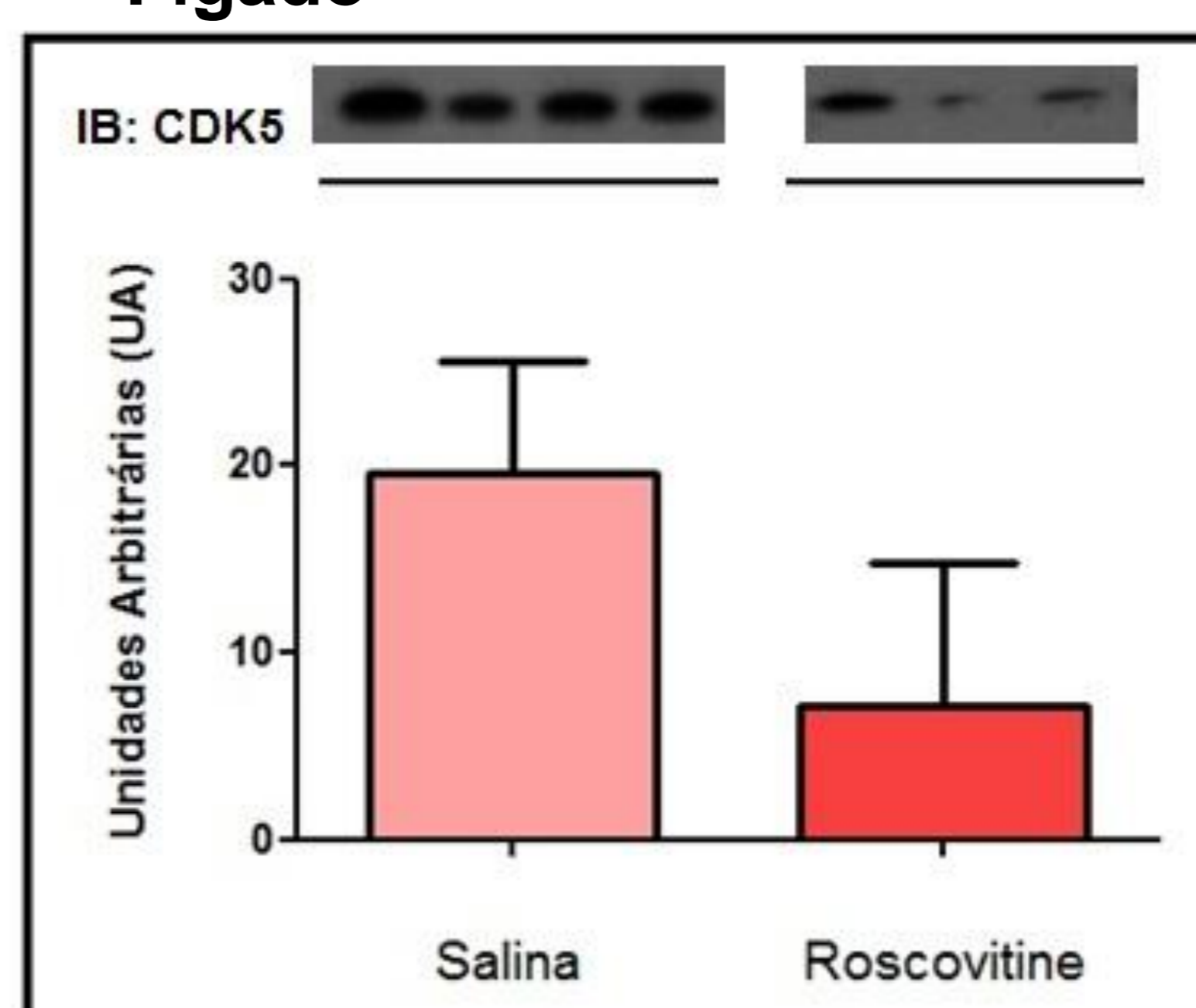
Fígado



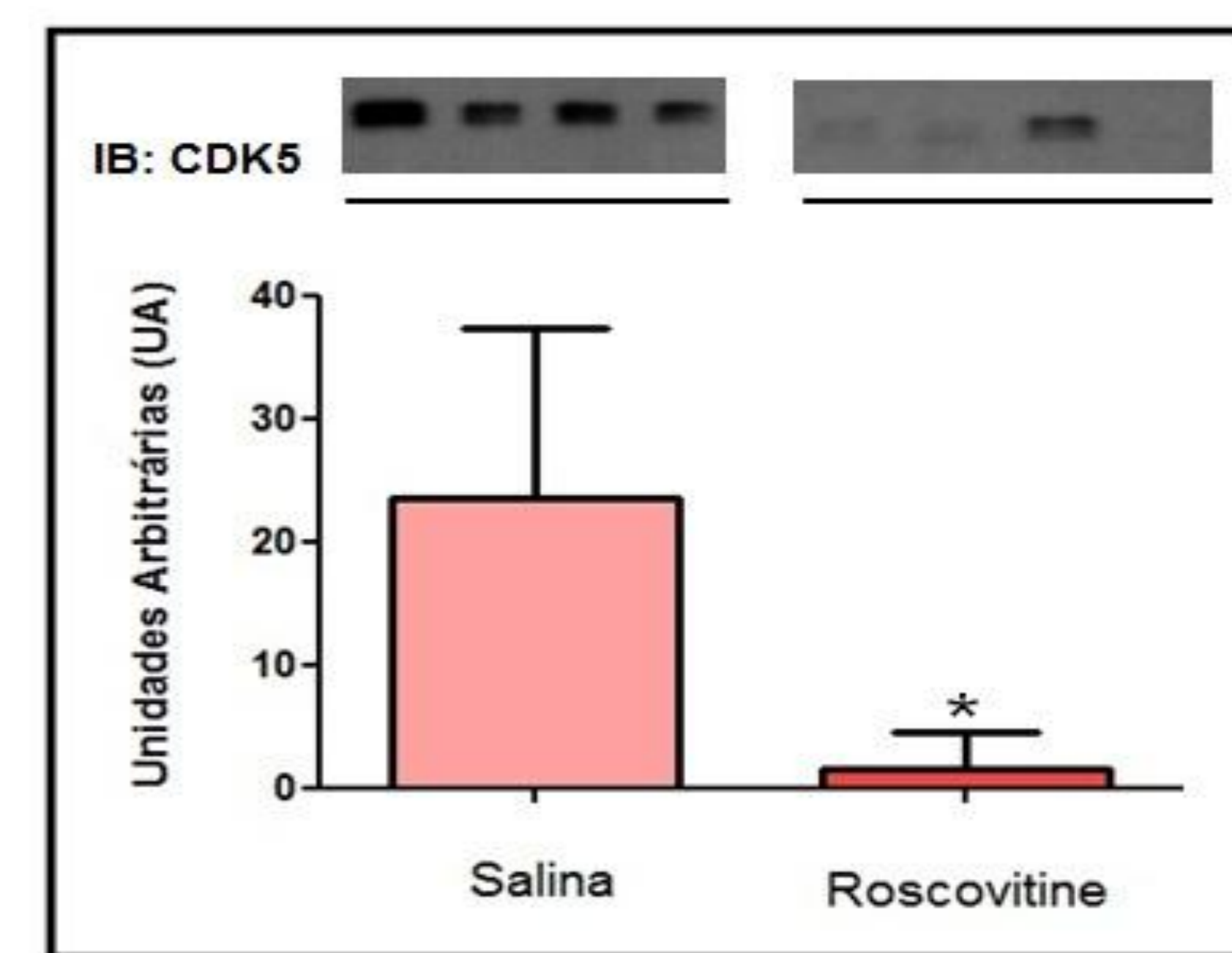
Músculo



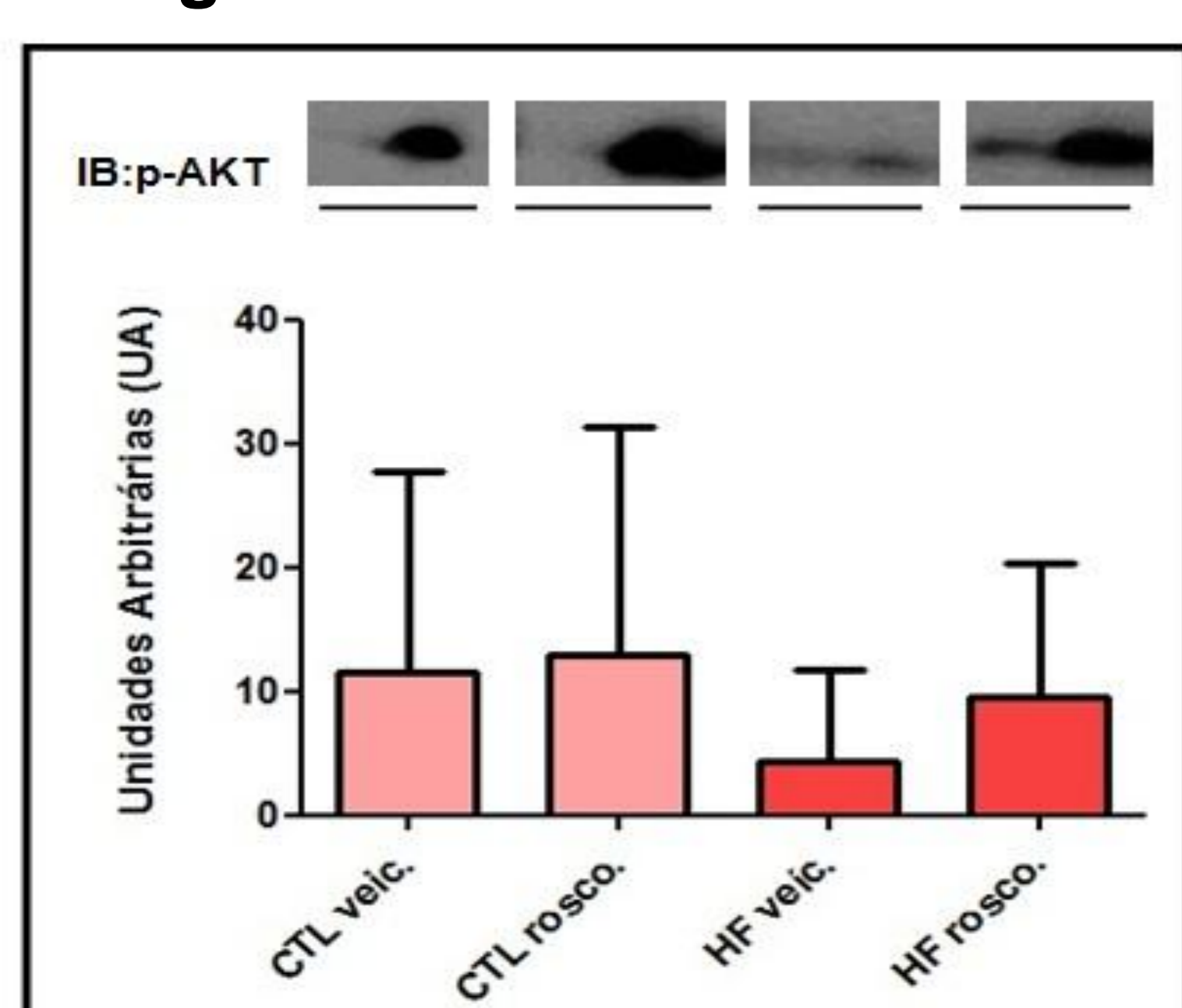
Fígado



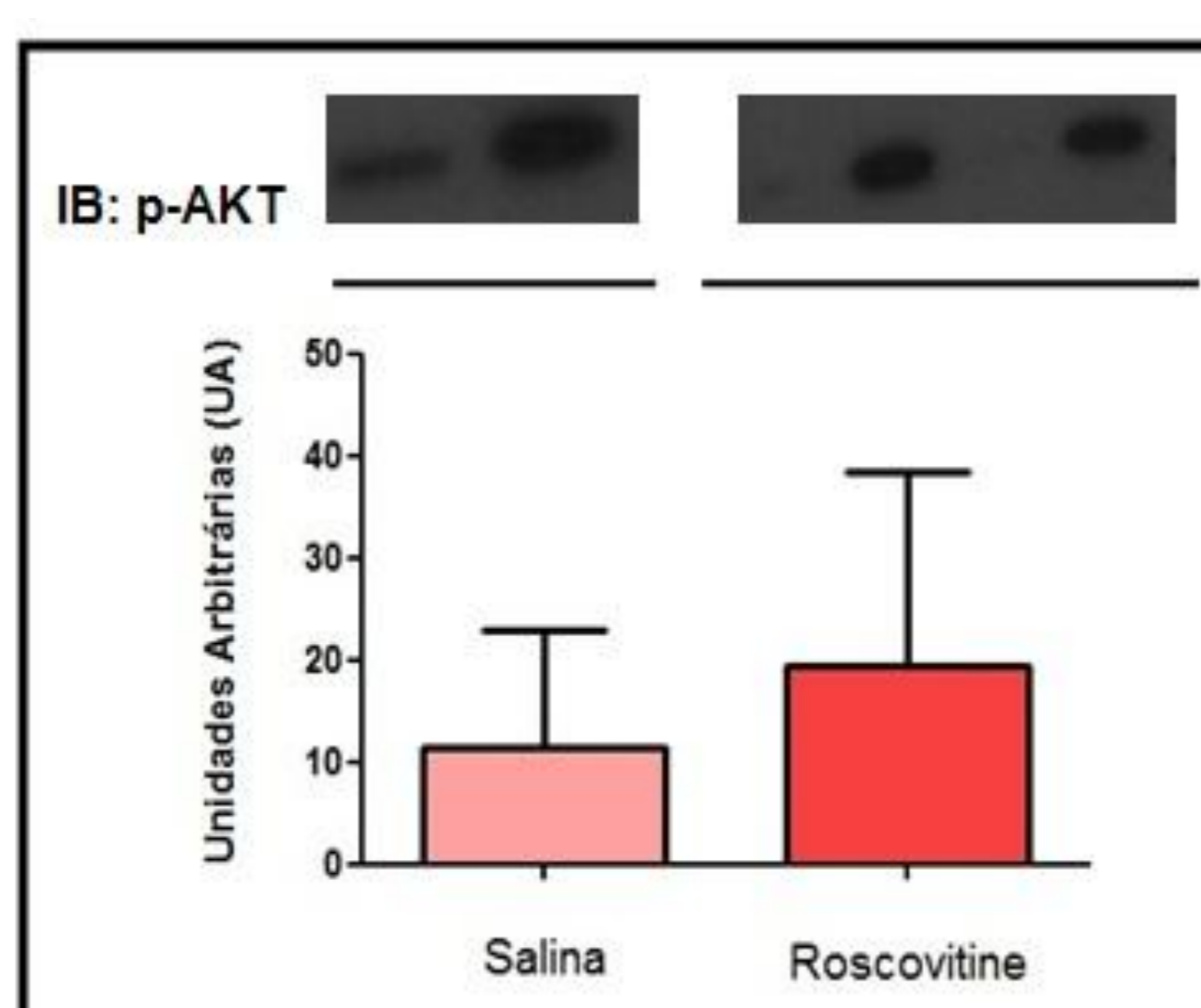
Músculo



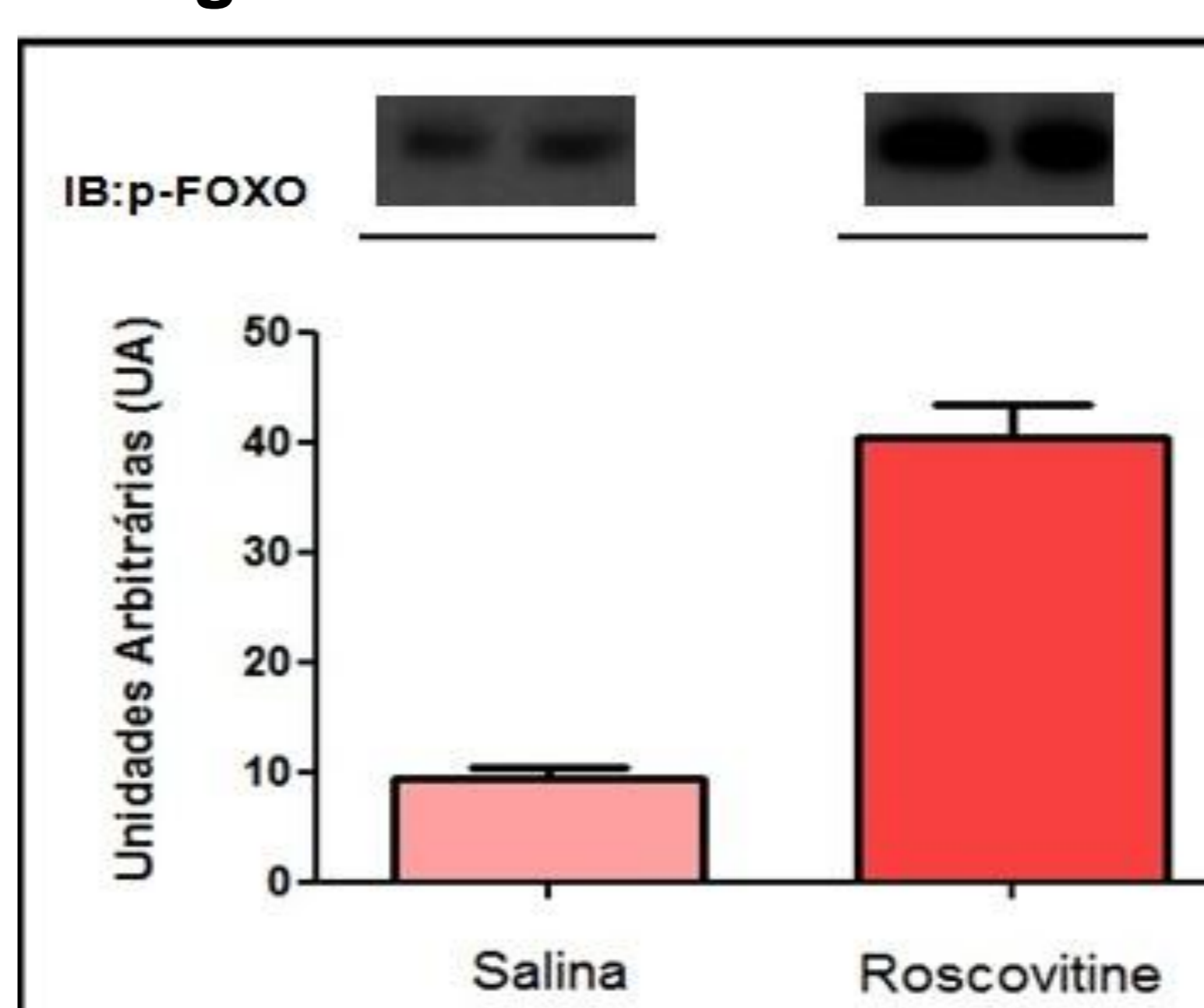
Fígado



Músculo



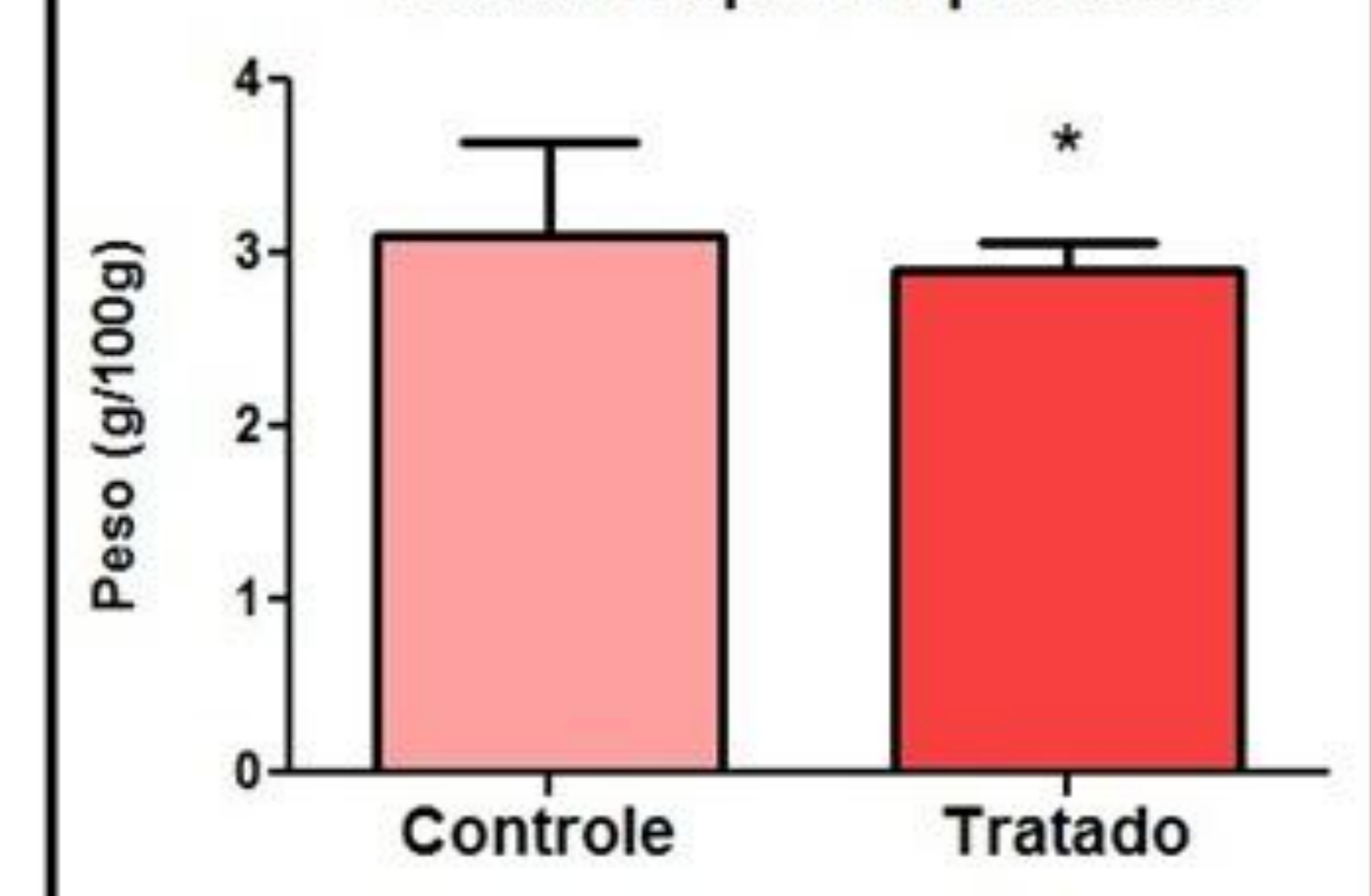
Fígado



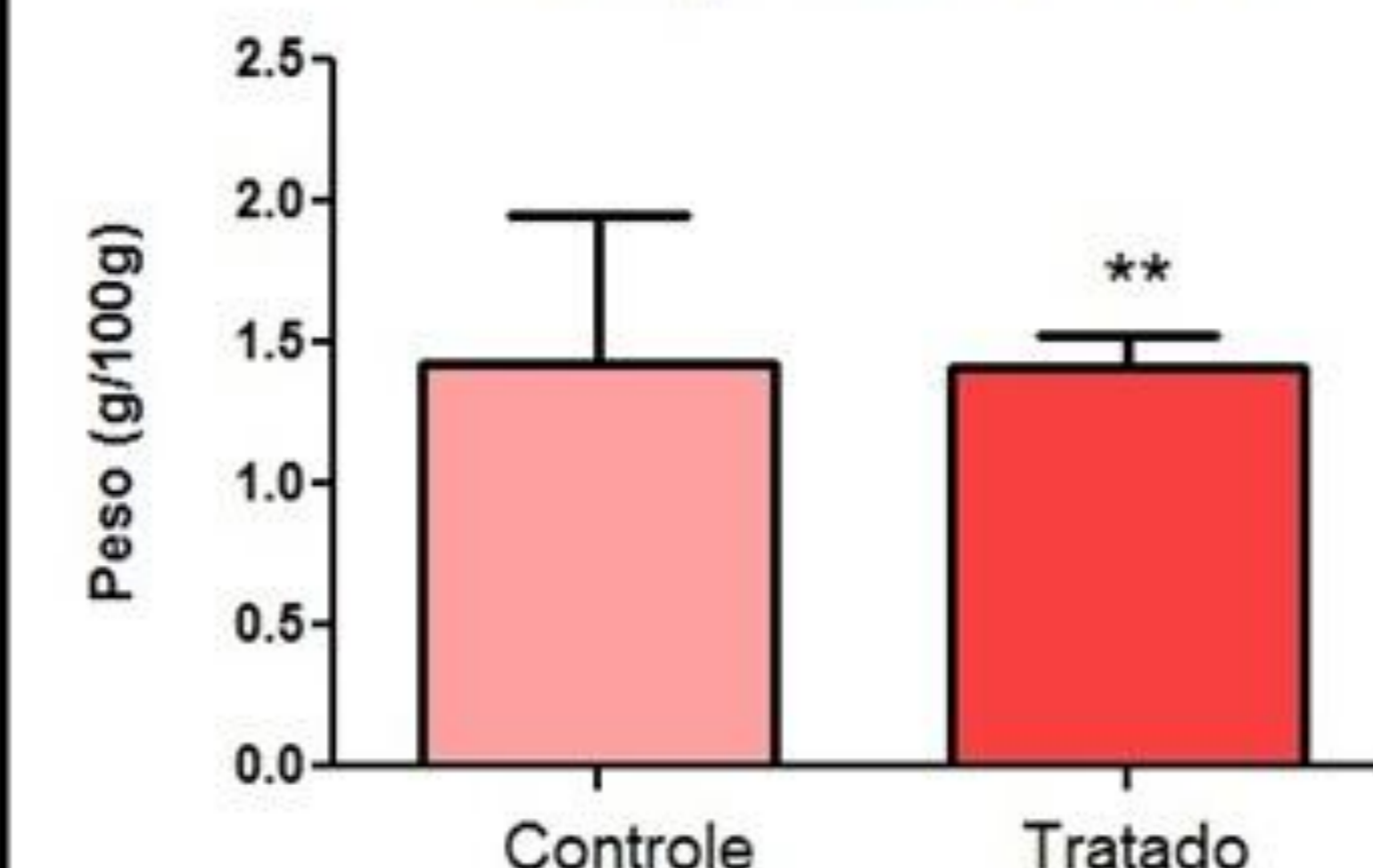
Conclusão

A dieta hiperlipídica aumenta a expressão de CDK5 no fígado e músculo. O tratamento com a droga Roscovitine diminui a expressão dessa serina quinase em animais obesos, além de reduzir o peso corpóreo e a massa de tecido adiposo. A fosforilação foi maior nas proteínas distais ao receptor da via da insulina, Akt e FOXO1, em resposta à insulina, no tecido hepático e muscular nos animais tratados com a droga, o que repercutiu numa maior ação insulínica nestes tecidos.

Tecido Adiposo Epididimal



Tecido Adiposo Mesentérico



Legenda: CTL=controle ; Veic.=veículo ; HF= fatty hyperlipidic ; Rosco= roscovitine ; *p<0.05 (Hiperlipídico salina vs. Hiperlipídico Roscovitine) ; **p<0.05 (Hiperlipídico salina vs. Hiperlipídico Roscovitine)

Perspectivas

Serão realizados um SiRNA, dosagem sérica de insulina e adiponectina, investigação do papel da CDK5 na obesidade genética db/db e ob/ob.