

Curso de Inverno PBC 2013
Laboratório de Biologia Celular da Secreção

**Curso 12. O envolvimento do tecido adiposo marrom no metabolismo e
combate a obesidade.**

Docente: Douglas Lopes de Almeida

Prof. Paulo Cesar de Freitas Mathias

Junho – 2013

Introdução

A obesidade é um problema bem caracterizado na população mundial, inicialmente este foi um problema para a saúde pública em países desenvolvidos, contudo atualmente este é um dilema também para países com menor Índice de Desenvolvimento Humano, crescendo principalmente em certas regiões do continente Africano e América Latina [1]. Estudos epidemiológicos recentemente divulgados demonstram o estágio atual da anunciada transição nutricional de países em desenvolvimento como o Brasil, se por um lado o problema com a desnutrição tem sido superado, por outro se instala uma pandemia de obesidade [1-2].

A prevalência da obesidade destaca-se pelo seu papel de contribuição para o surgimento e desenvolvimento de diversos quadros que representam risco a saúde [3]. Adultos que se tornam sobrepesados ou obesos estão propensos a múltiplos fatores de risco à saúde, tais como diabetes tipo 2, dislipidemia e hipertensão, quadro conhecido como síndrome metabólica [4]. Além disto, estão também mais expostos a problemas cardiovasculares, doenças não fatais, como a artrite e a desenvolverem certos tipos de câncer [1].

A obesidade é caracterizada por um acúmulo de gordura normalmente resultante de um desequilíbrio na balança energética, com maior ingestão e menor gasto de calorias. A energia excedente no organismo é armazenada principalmente sob a forma de lipídeos no tecido adiposo branco (TAB), que é uma importante fonte de citocinas pró-inflamatórias e adipocinas [5], deste modo faz-se necessário buscar alternativas com o propósito de equilibrar esta balança energética, seja por reduzir a ingestão de calorias ou por aumentar o gasto energético.

Brondani *et al* subdivide o gasto energético em humanos em: taxa metabólica basal, gasto energético resultante de atividade física e gasto energético atribuído a termogênese adaptativa, esta última responde a mudanças na temperatura ambiente e dieta. A termogênese adaptativa tem como seu principal sítio de ação as mitocôndrias do tecido adiposo marrom (TAM) [6].

Em mamíferos que hibernam e pequenos roedores há uma quantidade relativamente grande de TAM, enquanto em humanos este foi por um longo tempo considerado como um tecido exclusivo para recém-nascidos, que desaparecia nos meses pós-nascimento. Porém dados recentes têm demonstrado que o TAM está presente e ativo em uma fração significativa em adultos humanos [7-8].

Em contraste, enquanto morfológicamente o TAB é formado por adipócitos de forma esférica grande que permite o máximo de estoque de triglicerídeos no mínimo de espaço, ideal para sua função de armazenamento, com seu citoplasma consistindo em geral de um único adipócito (unilocular); o TAM armazena triglicerídeos em múltiplos e pequenos adipócitos (multilocular) espalhados pelo citoplasma que permitem mobilizar rapidamente grandes quantidades de ácidos graxos para termogênese [9].

O TAM tem sua ativação ligada ao sistema nervoso simpático (SNS), é inervado por neurônios pós-ganglionares de ramos eferentes do SNS, estes neurônios liberam noradrenalina que se ligam a receptores do tipo beta-adrenérgicos na membrana plasmática do tecido e desencadeiam a mobilização de triglicerídeos dentro dos adipócitos, que tanto servem como fonte de energia para a termogênese quanto estimulam a atividade termogênica do TAM [10].

Quando ativado o TAM aumenta sua demanda energética usando carboidratos e principalmente lipídeos como combustíveis para produção de calor com a atuação da proteína desacopladora-1 (UCP-1), presente na membrana interna da mitocôndria, ela desacopla a energia gerada pelo gradiente de prótons, oriundos do consumo de oxigênio na cadeia respiratória, da produção de ATP [11] liberando esta energia no organismo sob a forma de calor.

A primeira fase da termogênese no TAM corresponde à ativação por noradrenalina que promove a mobilização de ácidos graxos livres de suas reservas de triglicerídeos. Contudo seus estoques de lipídeos podem manter a termogênese por um curto momento, sendo necessário importar combustível de fora do tecido. Ao captar triglicerídeos e glicose da circulação, o TAM

diminui os níveis plasmáticos destes, característica que pode ser uma útil ferramenta no combate a obesidade e síndrome metabólica [12].

Em roedores o TAM interescapular (TAMI) é o principal centro termogênico e uma estrutura chave implicada na regulação do peso corporal e variações na sua temperatura refletem sua atividade [13]. O aumento no metabolismo do TAM pode substancialmente aumentar a taxa metabólica corporal total e o calor produzido nele é dissipado para o organismo e cérebro [14].

Objetivo

Discutir a influência do tecido adiposo marrom na homeostase energética e sua contribuição no combate à obesidade, conhecer a estrutura e mecanismos deste tecido e demonstrar métodos para a obtenção direta da temperatura do tecido adiposo marrom.

Métodos

Animais

Serão utilizados ratos Wistar, idade entre 70-100 dias, obtidos do Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá e mantidos no Biotério Setorial do Departamento de Biologia Celular e Genética. Os protocolos experimentais serão desenvolvidos de acordo com as normas do Comitê de Ética para Uso e Experimentação Animal da Universidade Estadual de Maringá, para o qual também será submetido.

Registros de Temperatura do TAM interescapular

Os ratos serão anestesiados com Quetamina e Xilazina (1ml/1kg de massa corpórea do animal) e um *transponder* de temperatura (*Implantable Programable Temperature Transponder 300* (IPTT-300); BioMedic Data Systems, Seaford, DE) será cirurgicamente implantado seguindo protocolo de Brito *et al* (2007), o transponder será fixado ao músculo sob o TAMI de modo que a temperatura de ambas as porções do TAM poderão ser aferidas [15]. Após o implante do transponder os animais serão colocados em caixas

individuais. Passado um tempo de recuperação terá início o procedimento de registro da temperatura, realizado com a utilização de um aparelho de registro da temperatura (DAS 5002 Notebook System; BioMedic Data Systems) para o aferimento da mesma.

Referências

1. W.H.O., W.H.O., *World Health Statics*. 2011.
2. IBGE, I.B.d.G.e.E., *Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil*. 2010.
3. Balducci, S., et al., *Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010. **20**(8): p. 608-17.
4. Matsuzawa, Y., T. Funahashi, and T. Nakamura, *The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism*. *J Atheroscler Thromb*, 2011. **18**(8): p. 629-39.
5. Pereira-Lancha, L.O., P.L. Campos-Ferraz, and A.H. Lancha, Jr., *Obesity: considerations about etiology, metabolism, and the use of experimental models*. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2012. **5**: p. 75-87.
6. Brondani Lde, A., et al., *The role of the uncoupling protein 1 (UCP1) on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus*. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2012. **56**(4): p. 215-25.
7. Mattson, M.P., *Perspective: Does brown fat protect against diseases of aging?* *Ageing Res Rev*, 2010. **9**(1): p. 69-76.
8. Nedergaard, J., T. Bengtsson, and B. Cannon, *Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007. **293**(2): p. E444-52.
9. Smorlesi, A., et al., *The adipose organ: white-brown adipocyte plasticity and metabolic inflammation*. *Obes Rev*, 2012. **13 Suppl 2**: p. 83-96.
10. Richard, D., et al., *Control and physiological determinants of sympathetically mediated brown adipose tissue thermogenesis*. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2012. **3**: p. 36.
11. Bartelt, A., et al., *Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance*. *Nat Med*, 2011. **17**(2): p. 200-5.
12. Nedergaard, J., T. Bengtsson, and B. Cannon, *New powers of brown fat: fighting the metabolic syndrome*. *Cell Metab*, 2011. **13**(3): p. 238-40.
13. Billes, S.K. and M.A. Cowley, *Catecholamine reuptake inhibition causes weight loss by increasing locomotor activity and thermogenesis*. *Neuropsychopharmacology*, 2008. **33**(6): p. 1287-97.
14. Ootsuka, Y., et al., *Brown adipose tissue thermogenesis heats brain and body as part of the brain-coordinated ultradian basic rest-activity cycle*. *Neuroscience*, 2009. **164**(2): p. 849-61.
15. Brito, M.N., et al., *Differential activation of the sympathetic innervation of adipose tissues by melanocortin receptor stimulation*. *Endocrinology*, 2007. **148**(11): p. 5339-47.