

POSSÍVEIS VIAS DE SINALIZAÇÃO CELULAR NO GANHO DE PESO

RESUMO: A seguinte revisão propõe uma análise através de um aspecto celular acerca das vias de sinalização associadas ao ganho de peso e seus efeitos pró e antiobesidade em experimentos realizados em cobaias, cuja finalidade é apresentar uma possível correlação que se torne aplicável a cães e gatos para obtenção de novas formulações dietéticas e terapêuticas para obtenção do ganho de peso adequado as espécies.

Palavras-chave: Tecido adiposo, cães, gatos, obesidade, experimentação animal.

1. Introdução

A obesidade em pequenos animais já é considerada uma epidemia moderna, sendo o distúrbio nutricional mais comum em cães e gatos, resultado do excesso crônico de ingestão de energia nos alimentos em relação ao reduzido gasto energético. As causas são multifatoriais e associam-se a alterações no tecido adiposo, alterações hormonais, alterações metabólicas e imunológicas (Kipperman & German, 2018). Diferente da medicina humana, cuja problemática da obesidade já é difundida na comunidade, a obesidade foi classificada tardiamente como doença pela Associação Mundial de Veterinários de Pequenos Animais (*World Small Animal Veterinary Association One Health – WSAVA*) no ano de 2017, considerando a obesidade como sendo um dos maiores desafios do século XXI, resultando em diminuição da expectativa de vida em animais (German et al., 2018).

O estresse crônico da célula, induzida pela alimentação em excesso, proporciona balanço energético positivo, onde o consumo excede o gasto, com reserva lipídica estocada sob forma de triglicerídeos implicando em vários efeitos deletérios, induzindo a uma condição de inflamação crônica no tecido adiposo branco, permitindo assim que o adipócito se expanda, sofra um estresse mecânico quando em contato com células vizinhas, gerando hipóxia, aumentando a lipólise e remodelando a matriz extracelular (Salt et al., 2019).

O processo inflamatório induzido pela obesidade difere da “inflamação tradicional”. Hotamisligil (2017) caracteriza a inflamação no tecido adiposo como sendo “crônico de baixo grau”, apresentando alterações significativas nos fatores inflamatórios séricos que se encontram aumentados, como na interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), lectina do tipo C e no fator anti-inflamatório adiponectina, intensificando o processo de necrose da célula adipócita.

2. Desenvolvimento

Vias de sinalização da obesidade

2.1 Via MAPK

Um mecanismo de sinalização celular, muito estudado e de importância nas condições de obesidade é denominado *Mitogen Activated Protein Kinases* (MAPK), que traduzindo refere-se à proteína quinase por mitógenos. É uma subfamília de proteínas quinase específicas de serina/treonina que responde a estímulos extracelulares que, quando ativados, desempenham uma via de cascata de sinais, fosforilando, e tem seu resíduo final serina e treonina (Dias, B, 2019). Em estudos da via de sinalização na reação oxidativa em ratos experimentais, foi possível observar três quinases ativadas sequencialmente: MAPK quinase quinase (Proteína quinase regulada por sinal extracelular ERK1/2), MAPK quinase (Quinase N-terminal c-Jun [JNK]) e MAPK (p-38), as quais, sob ação da proteína ativadora, transferem sinais ao núcleo do adipócito, monitorando o crescimento regular e sua diferenciação, que acontece tanto em processos fisiológicos como patológicos, uma vez que esse mecanismo consegue se adaptar ao estresse ambiental e respostas inflamatórias (LU, et al., 2019).

A via de sinalização P38 geralmente é ativada quando em condições de estresse/injúria celular. Um estudo realizado em camundongos diabéticos foi possível observar a ativação da mesma no fígado e músculo esquelético, ocorrendo o desenvolvimento de um processo de inflamação e apoptose, remodelando o tecido adiposo (Zhang, 2011). Segundo Dias B. (2019), a arginase II, ativa a p38 MAPK promovendo a sinalização de IL-6 no tecido adiposo, promovendo uma inibição direcionada ajudando a reduzir a inflamação do tecido adiposo branco e remodelação.

A via de sinalização JNK, amplamente expressa no tecido adiposo de pacientes obesos, apresenta-se de maneira intensa nos processos de apoptose de fibroblastos (LU HD et al., 2019). A regulação do apetite mediada por MAPK contribui diretamente para a patogênese da obesidade. A ERK1/2 aumenta a expressão da pró-opiomelanocortina (POMC), estimulada pela glicose nos neurônios do hipotálamo, participa diretamente da ação anorexígena, efeito da leptina em neurônio AgrRP responsável pelo centro de saciedade e fome (Vemia, 2016). A inibição da ERK pode diminuir a ingestão de alimentos e aumento ao gasto energético, principalmente pelo bloqueio do feedback negativo do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide e interrupção da comunicação de JNK1 e JNK2 na hipófise, o que reduz a expressão de iodotironina deiodinase tipo II (Dio2), bloqueando a termorregulação adaptativa mediada pela

tiroxina, responsável pela gênese do acúmulo de lipídeos no adipócito, como descrito nos estudos de Watanabe (2019) com camundongos.

Ao desfosforilar e desativar as MAPK, a enzima fosfatase 9 restaura os níveis de fosforilação da tirosina do substrato-1 do receptor de insulina (IRS1) e sua capacidade de mediar a transdução do sinal da insulina (Khoubal, 2021). A inibição da MAPKs diminui infiltrado inflamatório, melhora tolerância a glicose e aumenta o número de adipócitos (Zeng, 2018), sendo uma excelente via para estudos clínicos para desenvolver estratégias para tratamento da obesidade.

2.2 Via PI3/AKT

A via de sinalização fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K)/AKT é ativada por hormônios e fatores de crescimento. A P3K converte em fosfatidilinositol 4,5 bifosfato (PIP2) em fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PIP3), ativando quinases dependentes de fosfoinosítido e AKT. Além disso ele consegue regular os níveis de glicogênio e captação da glicose na adipogênese devido ação da glicogênio sintase quinase (GSK3) (Lee K, 2013). A leptina atua, via sistema nervoso central, pela mesma via PI3K/AKT suprimindo parcialmente a ingestão de alimentos, sendo assim a inibição seletiva da PI3K sussa o efeito da leptina (Akalestou, 2020).

A inibição da PI3K/AKT leva a degradação do Sort1, elemento das vesículas de armazenamento do transportador de glicose 4 (GLUT4), diminuindo assim a sensibilidade a insulina (Zhang, 2011). A PI3K desempenha papel na termogênese, a alimentação com HFD (alimentação de alta caloria) induz a expressão da proteína de sinalização denominada Gab2 nos adipócitos, que quando deletado aumenta a expressão da proteína desacopladora 1 (UCP1) e outros genes do tecido adiposo marrom, atenuando o ganho de peso por meio da regulação negativa da via de sinalização PI3K-AKT-FoxO1 (Wang, et al., 2021).

2.3 Via JAK

A via Janus quinase (JAK), transdutor de sinal e ativador de transcrição (STAT) se relaciona com a melanocortina, durante a sinalização do receptor de leptina (LEPR) ocorre a ativação do JAK2 ocasionando sua fosforilação que logo se liga ao SAT3 e SAT5 funcionando como fatores de transcrição (Li et al., 1999). Essa ativação tem

participação no controle da ingestão alimentar e induz a expressão de citocina 3 que inibe o feedback da via de sinalização de leptina. A ligação que ocorre entre a LEPR e a leptina ativa a Rho-quinase tipo 1 que após sua fosforilação ativa Jak2 com o domínio de homologia scr2 (SH2), assim ativando a via PIK3 mediada por IRS1 e IRS2, ambas vias que levam a captação de glicose e aumento da síntese proteica e lipogênica e o que favorece ao surgimento da obesidade. Logo em seguida, ocorre uma transcrição da Pró-opiomelanocortina (POMC), aumentando a expressão de carboxipeptidase em hormônio estimulador de alfa melanócito (α -MSH) que por fim suprime a ingestão alimentar, definindo assim que a supressão da via JAK/STAT no SNC diminui a sensibilidade da leptina nos neurônios (Zhang, 2011).

2.4 Via TGF - β

A superfamília das TGF – β apresenta importante papel na regulação metabólica, principalmente com os lipídeos e homeostase da glicemia sanguínea. Participam dessa família um grupo de fatores de diferenciação de crescimento (GDF's), miostatina e BMPs, activinas/inibinas e TGF – β 1-3 (Zamani, 2011).

O GDF 15 é um importante regulador celular e vem sendo utilizado como potente indicador na terapia medicamentosa para o tratamento da obesidade. Camundongos com deficiência em GDF 15 apresentam uma resposta aversiva ao paladar, sugerindo assim que a mesma participa no metabolismo energético (Patel, 2019). A mecânica celular envolvida apresenta uma interação direta entre o receptor da família do fator neurotrófico derivado da linha celular glial (GDNF) da família de receptores do tipo “ α -like” (GFRAL), expresso no SNC, diminuem a atividade simpato vagal e retarda o esvaziamento gástrico. Além disso, um efeito na lipólise do tecido adiposo é perceptível devido à expressão de adrenoceptor do tipo β 3 em ambos tecidos adiposos branco ou marrom, resultando na diminuição da massa de tecido adiposo (Patel, 2019).

A proteína morfogênica óssea (BMP4) é secretada por pré-adipócitos e conduz um fenótipo adiposo marrom em células pré-adipocitas. A expressão da BMP4 provoca a mudança do perfil de cor do tecido adiposo a apresentar-se marrom, levando a uma redução na adiposidade e alterações metabólicas relacionadas. Este processo por sua vez pode ser inibido pelo Gremiin-1, que é um antagonista celular da BMP, que juntos

realizam uma cascata de sinalização, promovendo um feedback para controle e comprometimento a diferenciação adipogênica (Patel, 2019). Em estudos adicionais há uma sugestão particular referente a BMP7 que apresentam efeitos semelhantes a BMP4, onde na fase de diferenciação ocorre a indução a mudança de adipócitos do tipo marrom para o branco, sugerindo assim que as BMPS não são dependentes de seus próprios níveis, mas também dos níveis de antagonistas celulares presentes na célula (Gustafson, 2015).

2.5 Via Wnt/ β - catenina

A via WNT/ β – catenina é uma via crônica de sinalização, composta por proteínas Wnt, Frizzled e LRP5/6, GSK3 e β – catenina. O processo de ativação e inibição da via Wnt leva a diferentes efeitos na obesidade por induzir a osteoclastogênese, suprimindo a expressão genética relacionada aos adipócitos, incluindo ácidos graxo sintase, e, assim, inibem a adipogênese (Gustafson, 2015). A sinalização da Wnt apresenta uma relação aos níveis do hormônio de leptina por suprimir os efeitos da glicogênio sintase quinase 3 β , um inibidor da sinalização de insulina, além da relação junto ao peso corporal, por diminuir o acúmulo de gordura e aumento do gasto energético por diminuir a intensidade das cores dos adipócitos (Sep, 2022).

A inativação da proteína 2 de ligação oxisterol (OSBPL2), que desempenha função de transporte das β – cateninas, promovem a maturação de pré-adipócitos e causam um efeito direto na obesidade. Quando a sinalização Wnt é ativada por células progenitoras adiposas, os camundongos apresentam redução significativa da gordura visceral e um maior grau de fibrose do tecido adiposo marrom, predispondo ao aumento de tecido adiposo branco, que é o mais comum na obesidade (Zeye, 2012).

2.6 Via AMPK

A via AMPK (proteína quinase ativada) é formada por subunidades catalíticas $\alpha 1$ e $\alpha 2$ e duas subunidades $\beta 1$ e $\beta 2$ e $\gamma 1$ e $\gamma 2$, funcionando como um medidor do estado de energia da célula (Sep, 2022). A ativação da AMPK no SNC resulta em ganho de peso por regular o comportamento alimentar, pela participação da leptina. Segundo os estudos de Dias et al.(2019), a administração de leptina em camundongos diminuiu a atividade da AMPK hipotalâmica reduzindo a ingestão de alimentos, enquanto a

administração de grelina, estimulou a atividade da AMPK hipotalâmica e aumentou a ingestão de alimentos. A ativação da via AMPK nos adipócitos resulta na perda de peso por ativarem adipócitos marrons aumentando a via termogênica, melhorando inclusive a atividade da insulina (Wang, 2019).

A figura 1 exemplifica de maneira resumida, as vias de sinalização e seus efeitos anti-obesidade e pró obesidade: Saciedade, ou também diminuição no consumo de alimento; Ativação de processos metabólicos; Modificação no tecido adiposo desde aumento do número e tamanho celular, quanto ativação da cascata de inflação; Efeito sistêmico na resistência a insulina.

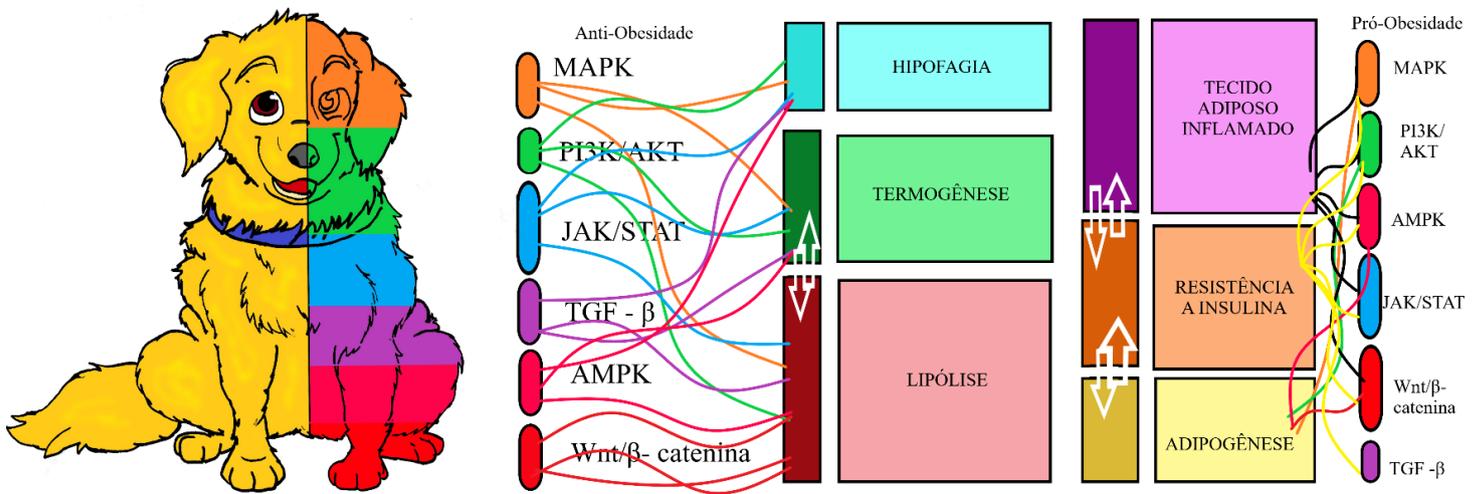


Figura 1: Possíveis vias de sinalização envolvidas no ganho de peso e seus efeitos pró e antiobesidade. Ilustração: Borges,J. (2024) adaptado de Wen et al (2022).

3. Considerações finais

Os estudos que envolvem obesidade trazem resultados satisfatórios para entender a gênese da condição. Embora o progresso e compreensão da etiologia e fisiopatologia já seja amplamente difundida na comunidade científica, ainda não são 100% satisfatórias. A decodificação das vias de sinalização, passa a apresentar relevância para a comunidade científica, explorando essa ferramenta, pode-se obter respostas que se aplicariam ao status nutricional de cães e gatos, propondo assim, novas tecnologias medicamentosas e principalmente alimentar que comprovados seus efeitos em tais vias, poderiam impactar não apenas na redução do ganho de peso, quanto também na melhoria do dos quadros de desnutrição e resistência a insulina em pequenos animais

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Akalestou, E.; Genser, L.; Rutter, G.A. Glucocorticoid Metabolism in Obesity and Following Weight Loss. *Frontiers in Endocrinology*, 11: 1-9, 2020.
- 2 Dias, Ingrid Rayssa Souza Baliza. Papel das vias de sinalização MAPK(INK P38 e ERK1/2) e P53 na apoptose induzida por complexo de rutênio com papilartina em células de carcinoma de cólon humano. Instituto Gonçalo Muniz, Fio Cruz, Salvador, BA. 2019.
- 3 German, A. J.; Hervera, M.; Hunter, L.; Holdens , S.L.; Morris, P.J.; Biourge, V.; Trayinhunp, P. Improvement in insulin resistance and reduction in plasma inflammatory adipokines after weight loss in obese dogs. *Domestic Animal Endocrinology*, v.37, p.214–226, 2009.
- 4 Gustafson, B. et al. BMP4 and BMP antagonists regulate human white and beige adipogenesis. *Diabetes* 64, 1670–1681 (2015).
- 5 Hotamisligil, G, S. Inflamação, metainflamação e distúrbios imunometabólicos. *Nature*. 2017; 542 (7640) pag. 177-185.
- 6 Kipperman, B.S.; German, A.J. The Responsibility of Veterinarians to Address Companion Animal Obesity. *Animals (Basel)*, 8(9): 143, 2018.
- 7 Khoubai, FZ et al. DUSP9, uma fosfatase de dupla especificidade com papel fundamental na biologia celular e em doenças humanas. *Internacional J. Mol. Ciência*. 22, 11538 (2021).
- 8 Lee, K. et al. Requisito de rictor na homeostase e função de células B madura no sangue, 122, 2369-2379 (2013)
- 9 Li S. Gao H, Hasegway Y. Luta contra remodelação no tecido adiposo. *Sou J Physiologu Endrocrinology Metab*. 2021; 321, p 169-175.
- 10 Li, C et Al. Ativação do receptor de leptina no domínio SH2 contendo proteína tirosina fosfatase 2 modulando a transdução do receptor. *Acad Nacional. Ciência*. EUA, 96, 9677-9682 (1999)
- 11 Lu hd, Liu zc, Zhou Ly et al. Influencia do p38MAPK mediado por TLR4, via de sinalização na reação oxidativa em ratos experimentais, induzida por hipóxia intermitente com estresse e citocinas inflamatórias. *Eu Ver Med Pharmacol Sciency*. 2019; 23(1): 352-360
- 12 Lund, E. M. et al. Prevalence and risk factors for obesity in adult cats from provate US veterinat practives. *InternJ Applied Research Vet Med*, v.3, n.2. p. 88-96, 2005.

- 13 Patel, S. et al. GDF15 provides an endocrine signal of nutritional stress in mice and humans. *Cell Metab.* 29, 707–718.e708 (2019).
- 14 Salt, C. et al. Comparison of growth patterns in healthy dogs and dogs in abnormal body condition using growth standards. *PloS One*, 15(9): e0238521, 2020.
- 15 Sep, S. H. et al. Inhibition of CXXC5 function reverses obesity-related metabolic diseases. *Clin. Transl. Med.* 12, e742 (2022).
- 16 Wang Yang, Kong Min, Song Xiaoyu et al. Efeitos da berberina na fibrose do tecido adiposo e bactérias em ratos obesos. Pesquisa sobre efeitos regulatórios de grupos. *Food Research and Development*, 2019, 40(20):201-206.
- 17 Wang, X. et al. A deficiência de Gab2 suprime a obesidade induzida por dieta rica em gordura, reduzindo a inflamação do tecido adiposo e aumentando a função adiposa marrom em camundongos. *Morte Celular Dis.* 12, 212 (2021).
- 18 Watanabe Y, Nagai Y, Honda H, et al. Isoliquiritigenina atenua o tecido adiposo por inibição da resposta imunológica em ratos. 6:23097. 2019
- 19 Zamani, N. et al. Emerging roles for the transforming growth factor- β superfamily in regulating adiposity and energy expenditure. *Endocr. Rev.* 32, 387–403 (2011).
- 20 Zeng, X. et al. A função essencial do CARD9 na inflamação induzida pela dieta e distúrbios metabólicos em camundongos. *J. Célula Mol. Med.* 22, 2993–3004 (2018).
- 21 Zhang X, Xu A, Chung sk, et a., Inativação seletiva de c-Jun NH2-quinase terminal no tecido adiposo protege contra obesidade induzida por dieta e melhora a sensibilidade a insulina no fígado e no músculo esquelético em camundongos diabéticos. 2011; 60(2): 486-495.