

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

Fernanda Carolina Telles da Silva Fróes

Obesidade: um enfoque na inflamação periférica e central

Porto Alegre, 2012.

Fernanda Carolina Telles da Silva Fróes

"Obesidade: um enfoque na inflamação periférica e central"

Trabalho de conclusão de curso de graduação
apresentado como requisito parcial para a
obtenção do grau de Bacharel em Nutrição, à
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Orientadora:

Prof.^a Dra. Marina Concli Leite

Porto Alegre, 2012.

Fernanda Carolina Telles da Silva Fróes

"Obesidade: um enfoque na inflamação periférica e central"

Trabalho de conclusão de curso de graduação
apresentado como requisito parcial para a
obtenção do grau de Bacharel em Nutrição, à
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Orientadora:

Prof.^a Dra. Marina Concli Leite

Porto Alegre, 2012.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova o trabalho de conclusão de curso "Obesidade: um enfoque na inflamação periférica e central", elaborado por Fernanda Carolina Telles da Silva Fróes, como requisito parcial para obtenção do Grau de Bacharel em Nutrição.

Comissão Examinadora:

Prof.^a Dra. Vivian Cristiane Luft (UFRGS)

Maria Cristina Guerra (Doutoranda – UFRGS)

Prof.^a Dra. Marina Concli Leite (Orientadora – UFRGS)

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Marina Leite por aceitar me orientar e pelo incentivo, apoio e amizade em todos os momentos.

Às colegas do laboratório 31M pela oportunidade de aprendizado, principalmente à Fabiana Galland e à Maria Cristina por dividirem seus conhecimentos comigo.

À minha família pelo amor e compreensão. Aos meus irmãos por dividirem momentos de alegria. Aos meus pais pelo amor incondicional.

Às minhas amigas Adriana Conzatti, Karina Romeu, Mariana Oliveira, Mauren Minuzzo, Mônica Sost e Natália Kops por fazerem os meus anos de faculdade mais felizes. Especialmente à Natália pelo apoio quando precisei e à Adriana pela amizade e por não me deixar desanimar.

A todos vocês o meu muito obrigada.

RESUMO

O objetivo do presente estudo é sumarizar os achados na literatura acerca do estado inflamatório encontrado na obesidade, enfocando as vias pelas quais ocorre em tecidos periféricos e centrais. A metodologia constou de uma revisão bibliográfica não sistemática sobre o estado inflamatório encontrado na obesidade, bem como as vias pelas quais ocorre em tecidos periféricos e centrais. Foram coletados artigos indexados no Portal de Periódicos CAPES e na base de dados Pubmed. Inicialmente foram utilizados os descritores "*inflammation*", "*obesity*" e "*brain*" e, posteriormente, foi realizada uma seleção manual dos artigos considerados relevantes. A resposta inflamatória encontrada no estado de obesidade é de natureza diferente ao paradigma clássico. O gatilho inflamatório na obesidade é metabólico e causado pelo consumo excessivo de nutrientes. Estudos mostraram que a inflamação metabólica, sob o excesso nutricional prolongado, está relacionada com a indução de diversas tensões intracelulares, como o estresse oxidativo mitocondrial, o estresse de retículo endoplasmático e o defeito na autofagia. Os receptores do tipo Toll-Like e a via do fator nuclear NF- κ B também estão envolvidos nesse processo inflamatório. As células metabólicas especializadas (como os adipócitos) são responsáveis por sustentar o insulto e sua resposta inicia o processo inflamatório, mediando a interface entre a causa metabólica e sua consequência inflamatória, danificando a homeostase metabólica. Já se sabe que uma variedade de citocinas inflamatórias, além do TNF- α , estão aumentadas nos tecidos em obesos, incluindo interleucinas, como a IL-6, a IL-1 β e a CCL2, entre outras. O fígado, o pâncreas, o cérebro e, possivelmente, o músculo apresentam aumento da inflamação na obesidade. Foi identificado que as c-jun N-terminal cinases e a cinase do inibidor do fator de transcrição NF- κ B são os principais contribuintes intracelulares na indução da inflamação em tecidos metabólicos. O sensor imune conhecido como inflamassomo e os receptores do tipo Toll-Like (TLRs) do sistema imune inato também estão ativados em tecidos obesos comparados aos controles eutróficos. Em suma, muitas vias de sinalização em células metabólicas podem ser ativadas mediante o excesso de nutrientes, estimulando a resposta inflamatória. Mesmo que pouco se saiba acerca desse campo, é fato que existe um quadro

inflamatório na obesidade e que ele causa efeitos no sistema nervoso central. No entanto, mais estudos são necessários para que se possa quantificar a extensão da relação entre a quantidade de tecido adiposo, as vias envolvidas e o efeito da inflamação nos diferentes tecidos corporais.

Palavras-chave: Inflamação. Obesidade. Sistema Nervoso Central. Periferia.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 JUSTIFICATIVA	10
3 OBJETIVOS	11
4 METODOLOGIA	11
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
5.1 CONTROLE DO APETITE	12
5.1.1 Alterações no Controle Hipotalâmico Normal	15
5.2 OBESIDADE.....	16
5.3 OBESIDADE E INFLAMAÇÃO	18
5.4 ROTAS ENVOLVIDAS NA INFLAMAÇÃO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL.....	19
5.4.1 Receptores do Tipo Toll-Like (TLR)	19
5.4.2 Fator de Transcrição kB (NF-kB)	21
5.4.3 Estresse Oxidativo	24
5.4.4 Estresse de Retículo	25
5.4.5 Autofagia	27
5.4.6 Integração	29
5.5 INFLAMAÇÃO EM TECIDOS PERIFÉRICOS	33
5.5.1 Tecido Adiposo	33
5.5.2 Fígado	34
5.5.3 Músculo	35
5.5.4 Pâncreas	37
5.5.5 Microbiota do Trato Gastrointestinal	38
6 CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

1 INTRODUÇÃO

A inflamação é uma resposta biológica de tecidos a injúrias. O processo inflamatório agudo inicia quando as células detectam uma injúria e, então, liberam mediadores químicos chamados citocinas. Tem sido avaliado que o estado inflamatório induzido por excesso metabólico é característico e fora do paradigma da inflamação clássica, definida pelos sinais básicos de rubor, edema, calor e dor (MEDZHITOV, 2008). A resposta clássica está associada com aumento da taxa metabólica basal e apresenta uma resposta rápida e focada do sistema imune para o local da lesão ou infecção. Geralmente, o insulto é removido ou neutralizado e a inflamação é resolvida. Todavia, a resposta inflamatória encontrada no estado de obesidade é de natureza diferente (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011).

O gatilho inflamatório na obesidade é metabólico e causado pelo consumo excessivo de nutrientes (por exemplo, a perda de peso reverte a inflamação). As células metabólicas especializadas (presentes nos tecidos considerados metabólicos, como o adiposo, o hepático, o muscular e o pancreático) são responsáveis por sustentar esse insulto e sua resposta inicia o processo inflamatório, mediando a interface entre a causa metabólica e sua consequência inflamatória, danificando a homeostase metabólica (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011).

A supernutrição é definida como um estado de desequilíbrio nutricional resultante da ingestão excessiva de nutrientes. Geralmente, ela gera um desequilíbrio energético entre consumo alimentar e gasto energético, levando a distúrbios como a obesidade. A primeira descoberta da inflamação em tecidos de ratos obesos mostrou níveis aumentados da citocina TNF- α no tecido adiposo em comparação aos ratos magros (HOTAMISLIGIL et al., 1995). Depois desse estudo, muitos outros foram realizados nos quais foram descritas as diferenças inflamatórias entre animais obesos e magros, bem como em humanos. Já se sabe que uma variedade de citocinas inflamatórias, além do TNF- α , estão aumentadas nos tecidos em obesos, incluindo interleucinas, como a IL-6, a IL-1 β e a CCL2, entre outras (SHOELSON; LEE; GOLDFINE, 2006; BERG; SCHERER, 2005).

Apesar de ser predominante, o tecido adiposo não é o único local de expressão das citocinas referidas no parágrafo anterior na obesidade. Já se demonstrou que o fígado (CAI et al., 2005), o pâncreas (EHSES et al., 2007), o cérebro (DE SOUZA et al., 2005) e, possivelmente, o músculo (SAGHIZADEH et al., 1996) apresentam aumento da inflamação na obesidade. Em alguns casos, um pequeno aumento foi relatado em níveis sistêmicos de citocinas ou reagentes de fase aguda em animais e humanos obesos comparados aos controles eutróficos (SHOELSON; LEE; GOLDFINE, 2006; PICKUP; CROOK, 1998).

Estudos da fase inicial da expressão de citocinas inflamatórias identificaram que as c-jun N-terminal cinases (JNKs) e a cinase do inibidor do fator de transcrição NF-kB (IKK) são os principais contribuintes intracelulares na indução da inflamação em tecidos metabólicos (SOLINAS; KARIN, 2010; NAKAMURA et al., 2010). Em comparação com controles eutróficos, tecidos de obesos, como o adiposo e o hepático, apresentam ativação elevada dessas cinases e suas cascatas de sinalização subsequentes. Em modelos animais utilizando-se a deleção genética dessas cinases também foi demonstrado sua importante função na mediação da inflamação encontrada na obesidade (CAI et al., 2005; NAKAMURA et al., 2010; HIROSUMI et al., 2002). Além disso, o sensor imune conhecido como inflamassomo e os receptores do tipo Toll-Like (TLRs) do sistema imune inato também estão ativados em tecidos obesos comparados aos controles eutróficos (SCHRODER; ZHOU; TSCHOPP, 2010; SHI et al., 2006; SONG et al., 2006). Em suma, muitas vias de sinalização em células metabólicas podem ser ativadas mediante o excesso de nutrientes, estimulando a resposta inflamatória (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011).

Outro aspecto do estado inflamatório encontrado na obesidade é o aumento da infiltração de células imunes nos tecidos metabólicos. Por exemplo, a população de macrófagos está aumentada no tecido adiposo de ratos obesos ou com dieta rica em gordura se comparados a controles eutróficos ou com dieta normal e essas células também contribuem para o aumento da expressão tecidual de citocinas (XU et al., 2003; WEISBERG et al., 2003). Os estudos apontam para ações inflamatórias do sistema imune como contribuinte importante para a ruptura da função metabólica e, quando são removidos, são benéficos às vias anabólicas ativadas pela insulina.

O cérebro, principalmente o hipotálamo, responde aos sinais endócrinos metabólicos, incluindo os nutrientes propriamente ditos, a liberação pancreática de insulina e a secreção de leptina pelo tecido adiposo. Tanto a insulina como a leptina possuem importantes efeitos supressores do apetite mediados através da sinalização hipotalâmica. É interessante observar que, na obesidade, o hipotálamo exibe intolerância à insulina e à leptina, ocasionando perdas no controle do apetite e comportamento alimentar, exacerbando ainda mais o ganho de peso (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011; OBICI; ROSSETTI, 2003). Tem sido demonstrado que as vias inflamatórias no hipotálamo também estão ativadas na obesidade. Foi relatado um aumento na expressão de TNF- α , IL-1 β e IL-6, entre outras moléculas imunes relacionadas, em ratos alimentados com dieta rica em gordura quando comparados com os controles eutróficos (DE SOUZA et al., 2005).

2 JUSTIFICATIVA

Tendo em vista o quadro epidemiológico atual da obesidade no Brasil e no mundo, bem como a correlação desse estado com outras doenças crônicas, a obesidade é considerada um problema de saúde pública, gerando altos custos para o sistema de saúde. O tratamento da obesidade é complexo e multidisciplinar. Apesar de ser possível utilizar medicamentos, dietas de muito baixo valor calórico e cirurgia, as mudanças de estilo de vida são ainda fundamentais. Não obstante, a maioria desses tratamentos possui baixa adesão e nem sempre são eficientes em longo prazo. Estudos têm relacionado a obesidade a um quadro basal de inflamação. As implicações do estado inflamatório encontrado na obesidade ainda são pouco discutidas e se faz necessário conhecê-las para que se possa vislumbrar novos alvos de estratégias terapêuticas.

3 OBJETIVOS

Sumarizar os achados na literatura acerca do estado inflamatório encontrado na obesidade, enfocando as vias pelas quais ocorre em tecidos periféricos e centrais.

4 METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão bibliográfica não sistemática sobre o estado inflamatório encontrado na obesidade, bem como as vias pelas quais ocorrem em tecidos periféricos e centrais. Foram coletados artigos indexados no Portal de Periódicos CAPES e na base de dados Pubmed, publicados até o mês de novembro do ano de 2012 (sem limite para publicações anteriores). Inicialmente foram utilizados os descritores "inflammation", "obesity" e "brain". Como os resultados foram amplos e pouco específicos, foi realizada uma seleção manual dos artigos relevantes aos interesses do presente estudo. Após selecionados, os artigos foram lidos, indentificando-se os aspectos relevantes à pesquisa e, então, os resultados foram agrupados conforme a região corporal de estudo: central ou periférica.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 CONTROLE DO APETITE

O Sistema Nervoso Central (SNC), especialmente o hipotálamo, é conhecido por governar diversas atividades metabólicas corporais, incluindo o controle do apetite, gasto energético, metabolismo de carboidratos e lipídios e homeostase da pressão arterial (COLL; FAROOQI; O'RAHILLY, 2007; FLIER, 2006; MORTON et al., 2006; ELMQUIST et al., 2005; CAI; LIU, 2012).

O comportamento alimentar é determinado por decisões alimentares, isto é, o que comer, quando começar e quando parar de comer. Estas decisões são tomadas no cérebro, integrado a uma multiplicidade de sinais neurais e hormonais que refletem o estado interno e ambiental. Eles determinam a composição nutricional da dieta, a frequência alimentar e o tamanho da porção, ou seja, a dieta de uma pessoa (SMEETS et al., 2012).

Todos os sentidos estão envolvidos na percepção alimentar e na regulação da ingestão de alimentos. A percepção de alimentos induz respostas fisiológicas antecipatórias autonômicas inatas e aprendidas, que são referidas como respostas de fase cefálica (ZAFRA; MOLINA; PUERTO, 2006; SMEETS; ERKNER; DE GRAAF, 2010). Além de respostas de fase cefálica, a percepção sensorial de um alimento antes e durante o consumo induz inúmeras respostas cerebrais que regulam a escolha de alimentos e comportamento de ingestão de alimentos, o que resulta no encerramento da refeição e provável saciedade (SIMPSON; MARTIN; BLOOM, 2009). Uma vez que a ingestão tenha iniciado, sinais gastrointestinais neurais e hormonais também contribuem. No entanto, os circuitos neurais subjacentes ao comportamento alimentar são, em grande medida, genéricos, incluindo recompensa, autocontrole, aprendizado e rotas de tomada de decisão. Estes circuitos límbicos e pré-frontais interagem com o hipotálamo, uma área homeostática chave.

Uma série de sistemas complexos mantém a homeostase energética a fim de que energia suficiente esteja disponível e o peso corporal permaneça estável.

Circuitos centrais no cérebro dependem de sinais periféricos que indiquem os níveis de saciedade e armazenamento de energia, bem como fatores corticais elevados, tais como as vias emocionais e de recompensa. O hipotálamo é crítico na retransmissão de sinais aferentes do intestino e do tronco cerebral, bem como o processamento de sinais eferentes que modulam a ingestão de alimentos e dispêndio de energia. O hipotálamo é subdividido em núcleos de interconexão, incluindo o núcleo arqueado, o núcleo paraventricular, núcleo ventromedial, núcleo dorsomedial e área hipotalâmica lateral. Vias neuronais entre esses núcleos são organizados em uma rede complexa, na qual circuitos orexígenos e anorexígenos influenciam a ingestão alimentar e o gasto energético (SIMPSON; MARTIN; BLOOM, 2009).

O núcleo arqueado (ARC) é um núcleo hipotalâmico importante na regulação do apetite. Sua proximidade com a eminência mediana e o fato de o ARC não ser totalmente isolado da circulação pela barreira hematoencefálica significa que é estrategicamente posicionado para integrar certo número de sinais periféricos que controlam a ingestão de alimentos (BELGARDT; OKAMURA; BRÜNING, 2009). Existem duas grandes populações neuronais no ARC implicadas na regulação da alimentação. Uma população (neurônios orexígenos) aumenta a ingestão de alimentos, co-expressando o neuropeptídeo Y (NPY) e a proteína relacionada à agouti (AgRP). A segunda população (neurônios anorexígenos) inibe a ingestão de alimentos, co-expressando o peptídeo CART (transcrição relacionada à cocaína e anfetamina) e o pró-hormônio POMC (pró-opiomelanocortina). Projeções neuronais a partir destas duas populações comunicam-se com outras áreas do hipotálamo envolvidas na regulação do apetite (BOURET; DRAPER; SIMERLY, 2004).

As regulações centrais da energia e do peso corporal dependem criticamente dos neurônios que estão localizados em diferentes centros sensores metabólicos hipotalâmicos. Esses neurônios, através de descargas regulares de neuropeptídeos e neurotransmissores, fazem o controle neuroendócrino e neural afetando a alimentação e o gasto energético (FICK; BELSHAM, 2010; HEISLER et al., 2006; VONG et al., 2011; WILLIAMS; SCOTT; ELMQUIST, 2011). A capacidade de detectar corretamente o estado energético corporal e nutricional, ou seja, o sensoramento metabólico, é crucial a esses neurônios hipotalâmicos de primeira

ordem para gerenciar o balanço energético. A nível molecular, o sensoriamento metabólico de neurônios é mediado criticamente pela sinalização canônica da leptina pela via JAK2/STAT3 e da insulina através da via PI3K/Akt (MORTON et al., 2006; BELGARDT; BRÜNING, 2010; MYERS; COWLEY; MÜNZBERG, 2008).

A família Janus cinases (JAKs) é um grupo cinases associadas com receptores que se tornam fosforiladas em resposta à ligação ligante-receptor (LEE JR; MCCUBREY, 2002). As vias de sinalização da Janus cinase/transdutor de sinal e ativador de transcrição (JAK/STAT) são responsivas a várias cinases e fatores de crescimento. São responsáveis por regular a transcrição de muitos genes e têm função vital na mediação da diferenciação celular e apoptose. JAKs que possuem atividade de tirosina cinase podem ligar-se a certos receptores de citocinas de superfície celular. A ligação do ligante ao receptor desencadeia a ativação das JAKs. Com a atividade da cinase aumentada, as JAKs fosforilam resíduos de tirosina no receptor e criam sítios de interação com proteínas, como as STATs. Dímeros ativados de STAT acumulam-se no núcleo e ativam a transcrição de genes-alvo (LIU et al., 2012). Além de sua importância no hipocampo, estudos sobre JAK2/STAT3 em relação ao músculo esquelético e ao metabolismo energético relataram que a via de sinalização JAK2/STAT3 está envolvida na diferenciação muscular (YANG et al., 2009; WANG et al., 2008).

A via PI3K controla o metabolismo da glicose. Vários estímulos celulares, incluindo a ativação do receptor de insulina e do receptor de IGF-1, podem ativar a via PI3K (PENHA et al., 2012). A serina/treonina-cinase Akt é uma cinase crucial nesta via, atuando posteriormente à PI3K e, assim, regulando muitos processos biológicos, como apoptose, proliferação e crescimento celular, entre outros (VIVANCO; SAWYERS, 2002). A PI3K fosforila o PI(4,5)P₂, gerando PI(3,4,5)P₃, um segundo mensageiro potente necessário à sinalização de sobrevivência e ação da insulina (FRUMAN; MEYERS; CANTLEY, 1998). Isto inclui a captação de glicose e glicogênese. Além disso, funções celulares fundamentais como a transcrição, a tradução, a proliferação, a sobrevivência e o crescimento são regulados por essa via (DATTA; BRUNET; GREENBERG, 1999; VIVANCO; SAWYERS, 2002). Geralmente, o sinal mitogênico da interação receptor/proteína IGF-1 é promovido através da ativação da via PI3K/Akt.

5.1.1 Alterações no Controle Hipotalâmico Normal

Em condições patológicas, como estresse metabólico intracelular induzido pela supernutrição, vias pró-inflamatórias neuronais são ativadas. A ativação dessas vias dificulta a sinalização da leptina e da insulina, levando à disfunção neuronal e desregulação central do peso corporal (COHEN et al., 2001; BRUNING, 2000; OBICI et al., 2002). Um exemplo é a ativação de uma via pró-inflamatória envolvendo o fator nuclear kB (NF-kB) no hipotálamo, induzida por dieta rica em gordura, (ZHANG et al., 2008; MENG; CAI, 2011) que leva a um aumento da ingestão energética, diminuição do gasto de energia e desenvolvimento de obesidade (CAI; LIU, 2012). Isso ocorre se houver sinalização de estresse de retículo endoplasmático (RE) (ZHANG et al., 2008; MILANSKI et al., 2009), defeito na autofagia (MENG; CAI, 2011) ou ativação de receptores do tipo Toll-Like (TLR) (MILANSKI et al., 2009; KLEINRIDDERS et al., 2009).

De fato, o efeito terapêutico anti-inflamatório contra a condição de obesidade também foi demonstrado em seres humanos. Em um estudo caso-controle retrospectivo, a intervenção anti-inflamatória com aspirina mostrou promover significativamente a perda de peso em pacientes com diabetes tipo 2 (BOAZ et al., 2009). A supressão de apetite e perda peso obtidos com o uso do rimonabanto foram associados com diminuição sistêmica da resposta inflamatória (DUFFY; RADER, 2007). O rimonabanto é um fármaco que foi usado no tratamento da obesidade, porém não é mais comercializado por seus efeitos colaterais, entre eles ansiedade e depressão (O'BRIEN et al., 2012).

Um estado inflamatório em centros cerebrais de regulação como o hipotálamo interrompe a função de detecção do estado metabólico corporal, o que por sua vez afeta a regulação neural e neuroendócrina de base de uma grande variedade de processos fisiológicos como o balanço energético, o metabolismo da glicose e a homeostase cardiovascular (CAI; LIU, 2012). Desregulações destes processos, muitas vezes, acontecem simultaneamente e manifestam-se como um aglomerado altamente associado a perturbações metabólicas como a obesidade, resistência à insulina e hipertensão. Investigações nos últimos anos têm diferenciado significativamente as vias hipotalâmicas inflamatórias subjacentes a estas doenças

metabólicas e estresses intracelulares induzidos por supernutrição têm sido reconhecidos como os principais ativadores de uma condição chamada inflamação metabólica no hipotálamo.

5.2 OBESIDADE

A obesidade é uma doença crônica de etiologia complexa e multifatorial, resultando da interação de fatores genéticos, influência do ambiente, estilo de vida e fatores emocionais. Nos últimos anos, a ocorrência de obesidade humana aumentou de forma intensa em todo o mundo. Nos Estados Unidos, a obesidade (definida como um índice de massa corporal maior que 30 Kg/m²) é predominante em mais de 30% da população adulta (FLEGAL et al., 2012). Países de renda alta não são os únicos afetados pela obesidade, pois essa condição também está aumentando de forma alarmante no mundo em desenvolvimento (HOSSAIN; KAWAR; EL NAHAS, 2007). A Organização Mundial da Saúde reporta que, pelo menos, um bilhão de adultos estão acima do peso e 300 milhões são obesos e esses números deverão aumentar no futuro se não houver intervenção (WHO, 2010). No Brasil, segundo levantamento realizado pelo IBGE no período de 2008 a 2009, 50% dos homens apresentam excesso de peso e 12,5 % apresentam obesidade. Dentre as mulheres, 48% apresentam excesso de peso e 16,9% obesidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). É importante ressaltar que a epidemia de obesidade também está afetando as crianças, já que a prevalência de obesidade infantil triplicou nos últimos 30 anos nos Estados Unidos, levando a problemas de saúde nesta população suscetível (OGDEN et al., 2010).

O aumento da obesidade e sua forte associação com a resistência à insulina e diabetes tipo 2 têm suscitado interesse nos mecanismos subjacentes a estas patologias. Curiosamente, carregar uma grande percentagem de gordura não é necessariamente prejudicial para a saúde de um animal. Embora a obesidade seja rara na natureza selvagem, há animais naturalmente obesos, como renas Svalbard, focas e ursos polares (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011). Além disso, nestes casos, o elevado grau de adiposidade não exclui, mas contribui efetivamente para a sua

aptidão, equipando-os para sobreviver em ambientes adversos (POND, 1998). A obesidade que ocorre naturalmente está em contraste com a obesidade encontrada em seres humanos, que é acompanhada por inflamação e, frequentemente, por doença e incapacidade. Embora não haja uma vantagem clara e identificável para ser obeso em humanos, vale a pena notar que a obesidade nem sempre resulta em doença, e, portanto, o limiar para a gordura tolerável difere entre os indivíduos e pode ser determinado por variáveis ambientais e genéticas (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011). A elevação recente da obesidade humana é causada pelo aumento da ingestão e diminuição do gasto energético, que resultam em um crescimento expressivo do tecido adiposo, o que costuma ser prejudicial à saúde.

De fato, o aumento da obesidade humana está intimamente associado à elevação de doenças como diabetes do tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares, esteatose hepática, doença das vias aéreas, neurodegeneração, doença das vias biliares e alguns tipos de cânceres - além da sua relação com a síndrome metabólica (HOTAMISLIGIL, 2006; DESPRÉS; LEMIEUX, 2006). Recentemente, análises genéticas revelaram ligações sistêmicas significativas entre a obesidade e os fenótipos da síndrome metabólica e as redes de genes inflamatórios (EMILSSON et al., 2008; CHEN et al., 2010). Além disso, existem evidências fortes para concluir que a ativação de vias inflamatórias interfere com o metabolismo normal da insulina e impede sua sinalização correta (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011). Estas doenças associadas à obesidade são posteriormente relacionadas à expectativa de vida reduzida e morte prematura. Na verdade, a maior parte da população mundial hoje vive em países onde os indivíduos são mais propensos a morrer de consequências do excesso de peso do que do baixo peso (WHO, 2010).

Tendo em vista esses fatos e a carga maciça de custos gerada pela necessidade de cuidados associados a pacientes obesos nos sistemas de saúde, a obesidade e suas doenças relacionadas estão liderando os problemas globais de saúde pública. Desse modo, compreender a base biológica das patologias relacionadas à obesidade e descobrir terapias médicas para restaurar a função metabólica normal é uma necessidade urgente para a comunidade biomédica.

5.3 OBESIDADE E INFLAMAÇÃO

A descoberta de que a obesidade resulta em um estado inflamatório em tecidos metabólicos, como adiposo e hepático (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011; SOLINAS; KARIN, 2010; NAKAMURA et al., 2010), deu início a um campo de pesquisa que examina os mecanismos inflamatórios na obesidade. Este estado metabólico inflamatório possui características únicas em comparação à inflamação clássica (por exemplo, induzida por patógeno). Esse tipo de inflamação é denominada "metainflamação" ou "inflamação metabólica" e definida por baixo grau de inflamação crônica, orquestrada pelas células metabólicas em resposta ao excesso de nutrientes e energia (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011; CAI, 2009). Além disso, esse estado inflamatório está associado à taxa metabólica reduzida, diferentemente do paradigma clássico.

Em comparação com o tecido magro, o tecido adiposo de obesos secreta citocinas inflamatórias que podem inibir a sinalização da insulina (HOTAMISLIGIL; SHARGILL; SPIEGELMAN, 1993; HOTAMISLIGIL et al., 1995; HOTAMISLIGIL et al., 1996). A prova definitiva da conexão entre os mediadores inflamatórios e a resistência à insulina na obesidade e no diabetes tipo 2 veio de estudos genéticos que interferiram com a expressão de mediadores inflamatórios e demonstraram efeitos benéficos dessa interferência na ação da insulina, abrindo um novo campo de estudo em doenças metabólicas (UYSAL et al., 1997).

Ao invés de ser meramente uma contribuinte para o excesso de energia, a supernutrição tem sido reconhecida como um fator ambiental independente que é alvo de sistema imunológico inato para desencadear uma forma atípica de inflamação, que leva a disfunções metabólicas a nível celular, de órgãos e sistêmico (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011; LEHRKE; LAZAR, 2004; BERG; SCHERER, 2005; SCHENK; SABERI; OLEFSKY, 2008; SHOELSON; GOLDFINE, 2009; FERRANTE, 2007; CAI, 2009; LUMENG; SALTIEL, 2011). A hipernutrição, com altos níveis circulantes de glicose, ácidos graxos livres, e aminoácidos, é o indutor patogênico predominante de inflamação metabólica central.

Estudos mostraram que a inflamação metabólica, sob o excesso nutricional prolongado, está relacionada com a indução de diversas tensões intracelulares, como o estresse oxidativo mitocondrial, o estresse de RE e o defeito na autofagia. Os receptores do tipo Toll-Like e a via do NF- κ B também estão envolvidos nesse processo inflamatório. Mais recentemente, esse processo de estresse e inflamação intracelulares na obesidade tem sido demonstrado no sistema nervoso central (SNC), particularmente, no hipotálamo (CAI; LIU, 2012; GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011; THALER; SCHWARTZ, 2010; LUMENG; SALTIEL, 2011; ZHANG et al., 2008; POSEY et al., 2009).

As citocinas circulantes podem atravessar limitadamente o hipotálamo através da barreira hematoencefálica em torno do hipotálamo mediobasal para ativar os receptores hipotalâmicos de citocinas. Além de citocinas sistêmicas, a inflamação local no cérebro induzida por estresse intracelular pode levar à produção local e liberação de citocinas, o que pode funcionar em receptores de citocinas em células neurais adjacentes. Através dessas ações combinadas, a sinalização do receptor de citocina cerebral pode ajudar a manter e/ou aumentar a inflamação do cérebro como base de distúrbios metabólicos. (CAI; LIU, 2012)

5.4 ROTAS ENVOLVIDAS NA INFLAMAÇÃO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

5.4.1 Receptores do Tipo Toll-Like (TLR)

Receptores do tipo Toll-Like (TLRs) são uma classe importante de receptores de reconhecimento de padrões para a defesa clássica imune inata ligados à membrana. Funcionam, principalmente, promovendo a síntese e secreção de moléculas de resposta imune após ligação por moléculas "não próprias" (por exemplo, agentes patogênicos) (BEUTLER, 2004; TAKEUCHI; AKIRA, 2010). Muitos tipos de células hipotalâmicas, incluindo neurônios e células da glia, expressam TLRs e, portanto, podem mediar resposta imune inata sob estímulos inflamatórios locais ou sistêmicos (SCHWARTZ et al., 1999; NGUYEN; JULIEN; RIVEST, 2002;

HAUWEL et al., 2005). Além disso, outros receptores podem estar envolvidos nesse processo.

Nas desregulações metabólicas centrais induzidas por supernutrição, afora as vias de estresse intracelular independentes de receptor, vias imunes mediadas por receptor também podem agir nos mecanismos inflamatórios hipotalâmicos da obesidade. A este respeito, a via dos TLRs tem recebido atenção substancial dos estudos.

No contexto das desregulações metabólicas, a supernutrição constitui um estímulo ambiental, que pode ativar as vias de TLR para mediar o desenvolvimento de doenças relacionadas com a síndrome metabólica, como obesidade, resistência à insulina, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares ateroscleróticas em roedores (POULAIN-GODEFROY et al., 2010; KÖNNER; BRÜNING, 2011; REYNA et al., 2008; FRISARD et al., 2010; SABERI et al., 2010; SHI et al., 2006; TSUKUMO et al., 2007; POGGI et al., 2007). As isoformas TLR1, 2, 4, e 6 podem ser particularmente pertinentes à patogenicidade da sinalização induzida pela supernutrição lipídica, uma vez que estes receptores são hiper-responsivos aos lipídios extracelulares, como demonstrado em estudos em adipócitos, macrófagos e miócitos, tanto em modelos animais quanto em humanos (FESSLER; RUDEL; BROWN, 2009; POULAIN-GODEFROY et al., 2010; NGUYEN; JULIEN; RIVEST, 2002; REYNA et al., 2008).

A importância patogênica da sinalização do TLR na obesidade foi recentemente avaliada no SNC (MILANSKI et al., 2009; KLEINRIDDERS et al., 2009). Como mostrado na literatura, o TLR4 hipotalâmico e a sinalização inflamatória são ativados em resposta ao excesso central de lipídeos, através de administração intracerebral direta de lipídios ou alimentação rica em gordura (MILANSKI et al., 2009). Enquanto isso, perturbações metabólicas induzidas por hipernutrição, como resistência central à leptina, resistência sistêmica à insulina e ganho de peso, podem ser significativamente impedidas em ratos com inibição cerebral específica da sinalização de TLR4 (KLEINRIDDERS et al., 2009). Além disso, a inibição específica cerebral da sinalização de TLR4 (KLEINRIDDERS et al., 2009) reproduziu os efeitos protetores da deficiência de TLR4 corporal (MILANSKI et al., 2009; TSUKUMO et al., 2007) contra a supernutrição.

A hipernutrição, especialmente sob a forma de alimentação por dieta rica em gordura, foi mostrada como ativadora da sinalização de TLR4 ativando a via do fator de transcrição NF-kB (MILANSKI et al., 2009; KLEINRIDDERS et al., 2009), conduzindo a perturbações metabólicas, como a resistência central à leptina, intolerância sistêmica à glicose e o ganho de peso (KLEINRIDDERS et al., 2009). Kleinridders e colaboradores mostraram o envolvimento crítico da sinalização de TLR4 através de eliminação cérebro-específica do fator de diferenciação mielóide 88 (MyD88) - um adaptador de sinalização essencial para vias de TLR, para ativação posterior da sinalização pró-inflamatória mediada por NF-kB ou JNKs (KLEINRIDDERS et al., 2009; KAWAI; AKIRA, 2007; BARTON; MEDZHITOV, 2003). No entanto, a inibição central da sinalização de TLR4 através deleção cérebro-específica de MyD88 só aboliu ativação de NF-kB induzida por dieta rica em gordura, mas não ativação de JNK no hipotálamo de ratos (KLEINRIDDERS et al., 2009), sugerindo que os mecanismos diferenciais de sinalização anteriores existem para diferentes vias de cinase pró-inflamatórias na inflamação metabólica central. Curiosamente, Gorina et al (GORINA et al., 2011) relataram uma interação de sinalização semelhante na inflamação em astrócitos, isto é, a ativação de TLR4 levando à ativação de MyD88 dependente de NF-kB na fase precoce e MyD88, independente da via MAPK/JNK, na fase tardia. Juntos, estes estudos apontam para o NF-kB como um efetor de sinalização imediata para ativação de TLR4 na resposta inflamatória central. Além de ativar diretamente as vias pró-inflamatórias de cinase sobre a supernutrição, ativação de TLR4 tem sido mostrada como indutora de estresse intracelular de RE para, indiretamente, causar a inflamação metabólica no hipotálamo (MILANSKI et al., 2009; DENIS et al., 2010). Assim, a via central TLR4-NF-kB pode representar um dos primeiros eventos mediados por receptor na inflamação central induzida por supernutrição.

5.4.2 Fator de Transcrição kB (NF-kB)

Fator de Transcrição kB (NF-kB) é o nome genérico para uma ampla variedade de fatores de transcrição heterodiméricos que são moduladores chave de

numerosos genes envolvidos na proliferação celular e apoptose (VERMA et al., 1995; CARLOTTI; DOWER; QWARNSTROM, 2000). O NF- κ B é um mediador central de respostas imunes e inflamatórias e é regulado por uma família de, pelo menos, sete proteínas inibidoras I κ B (BEG; BALDWIN, 1993).

A cinase kappa β (IKK β), que fosforila as proteínas I κ B, e o fator nuclear- κ B (NF- κ B) compreendem uma via pró-inflamatória chave que tem um papel central na resposta imune inata clássica (BAEUERLE; BALTIMORE, 1996). Em um estado quiescente, o NF- κ B reside no citoplasma numa forma inativa, devido à ligação inibidora da proteína I κ B α . Uma série de estímulos imunes extracelulares podem induzir a ativação do IKK β através da via mediada por receptor, conduzindo a fosforilação e degradação de I κ B α e liberação subsequente da atividade de NF- κ B. O NF- κ B ativado entra no núcleo para induzir a transcrição de inúmeros genes que medeiam diversos processos celulares, como imunidade, inflamação, proliferação, apoptose e senescência celular (VAUGHAN; JAT, 2011).

Pesquisas revelaram que a ativação da via pró-inflamatória do NF- κ B em tecidos metabólicos é uma característica proeminente dos vários distúrbios metabólicos relacionados com a supernutrição (LEHRKE; LAZAR, 2004; BERG; SCHERER, 2005; SCHENK; SABERI; OLEFSKY, 2008; SHOELSON; GOLDFINE, 2009; FERRANTE, 2007; GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011; CAI, 2009; LUMENG; SALTIEL, 2011; SABIO; DAVIS, 2011). Os efeitos biológicos mediados por inflamação metabólica através de NF- κ B são deletérios em níveis celular e tecidual, incluindo disfunções de sinalização intracelulares normais e perturbações da fisiologia metabólica. Mais recentemente, essa inflamação metabólica mediada por NF- κ B tem sido identificada no SNC, em particular no hipotálamo, que essencialmente contribui para o desenvolvimento de síndrome metabólica induzida por supernutrição e desordens relacionadas, como obesidade, resistência à insulina, diabetes tipo 2 e hipertensão relacionada com a obesidade (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011; CAI, 2009; LUMENG; SALTIEL, 2011; SABIO; DAVIS, 2011; ZHANG et al., 2008; POSEY et al., 2009; MILANSKI et al., 2009; KLEINRIDDERS et al., 2009; PURKAYASTHA; ZHANG; CAI, 2012; MENG; CAI, 2011; DE SOUZA et al., 2005; BELGARDT; BRÜNING, 2010; KIEVIT et al., 2006; THALER; SCHWARTZ, 2010). A inibição da sinalização hipotalâmica de NF- κ B protege eficazmente contra

doenças metabólicas, como indicado por vários modelos animais experimentais, incluindo a inibição farmacológica do IKK β hipotalâmico (POSEY et al., 2009), a deleção específica do IKK β cerebral (ZHANG et al., 2008), a sinalização de NF-kB no efetor SOCS3 (KIEVIT et al., 2006; MORI et al., 2004) ou de deficiência genética corporal de subunidade p50 do NF-kB (GAO et al., 2009) ou TLR4 (MILANSKI et al., 2009).

A estreita ligação entre NF-kB e a sinalização de receptores de citocinas na inflamação metabólica é dada a partir da compreensão de que muitas citocinas e seus receptores são ambos componentes ativadores anteriores e alvos transcricionais da ativação de NF-kB posteriormente (PAHL, 1999). Por exemplo, a administração central de TNF- α , em baixa dose, pode mimetizar o efeito do meio inflamatório na obesidade, como ativador de vias pró-inflamatórias por NF-kB, promovendo o desenvolvimento do comer em excesso, diminuição do gasto energético e ganho de peso (ZHANG et al., 2008; ROMANATTO et al., 2007). As deficiências genéticas de TNF- α (VENTRE et al., 1997; UYSAL et al., 1997) ou do seu receptor (ARRUDA et al., 2011; ROMANATTO et al., 2009) impediram a supernutrição de induzir obesidade ou resistência à insulina em ratos.

Os efeitos fisiológicos da ativação NF-kB parecem ser dependentes do tipo de célula, isto é, a ativação do NF-kB em neurônios hipotalâmicos AgRP leva, principalmente, ao desenvolvimento de um desequilíbrio energético e obesidade (ZHANG et al., 2008). Enquanto, em neurônios hipotalâmicos POMC, resulta, em primeiro lugar, no desenvolvimento da hipertensão e intolerância à glicose (PURKAYASTHA; ZHANG; CAI, 2012; PURKAYASTHA et al., 2011). Assim, devem ser tomadas precauções quando se inferir os efeitos biológicos de vias de receptores de citocinas na inflamação metabólica central.

A ativação do NF-kB também tem sido associada à sinalização mediada por receptor de citocinas inflamatórias em células não-neuronais. Por exemplo, a administração central de interleucina-4 pode induzir a ativação microglial, promovendo o desenvolvimento da inflamação hipotalâmica e resultando em aumento de peso, no entanto, estes efeitos são abolidos por administração central do inibidor de IKK β (OH-I et al., 2010). Por isso, a sinalização do receptor de citocina em células da glia pode juntar-se à inflamação neuronal, possivelmente através de

um mecanismo parácrino, causando a desregulação central da fisiologia metabólica. A interferência entre células gliais e neuronais na inflamação metabólica central ainda representa um tópico pouco investigado.

5.4.3 Estresse Oxidativo

As mitocôndrias são as organelas celulares que geram energia na forma de ATP. No entanto, este processo é acoplado à produção e acúmulo de subprodutos oxidantes, como o superóxido (O_2^-), tanto na mitocôndria quanto no citoplasma. Assim, em células quiescentes, uma grande quantidade intracelular de espécies reativas de oxigênio (EROs) vem do extravazamento de elétrons da cadeia mitocondrial de transporte de elétrons. Outra importante fonte de EROs intracelular é a geração intencional de superóxidos por nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH), que são utilizados pelas células para a defesa fagocítica ou sinalização normal. Além disso, existem outras enzimas produtoras de EROs, como as lipoxigenases, as cicloxigenases, a xantina oxidase e as enzimas do citocromo P450, que estão envolvidas em processos metabólicos específicos. Para se opor aos efeitos tóxicos da oxidação molecular pelas EROs, as células são equipadas com uma bateria de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase e a catalase.

Quando a produção e a depuração de EROs estão equilibradas a um nível fisiológico homeostático, não representa ameaça para as células. De fato, níveis intracelulares fisiológicos de EROs podem ser normalmente envolvidos em certas funções celulares, como o transporte de íons através das membranas, a geração de ondas de Ca^{2+} intracelular, a ativação de proteínas cinases e a regulação da expressão gênica (FINKEL, 2011). No entanto, quando a homeostase de EROs é interrompida devido a diversos fatores ambientais ou patológicos, EROs em excesso são acumuladas nas mitocôndrias e no citoplasma, condição referida como o estresse oxidativo, que pode causar danos oxidativos de células e as consequências desse distúrbio (BOSSY-WETZEL et al., 2004; GOLDEN; HINERFELD; MELOV, 2002; MELOV, 2004).

O cérebro utiliza uma grande quantidade de oxigênio para produzir ATP para suportar as suas funções normais, resultando em uma elevada susceptibilidade ao estresse oxidativo (GOLDEN; HINERFELD; MELOV, 2002; MELOV, 2004; GOLDEN; MELOV, 2001). Com isso, o estresse oxidativo intracelular é fortemente associado ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (LIN; BEAL, 2006) e ao envelhecimento cerebral (BISHOP; LU; YANKNER, 2010), sugerindo que o SNC é um importante alvo de estresse oxidativo. Esse entendimento levanta a questão de que o estresse oxidativo cerebral pode desempenhar um papel importante na patogênese de doenças metabólicas, dado que o cérebro e, particularmente, o hipotálamo, são os reguladores centrais da energia corporal e da homeostase metabólica. Apesar de a exploração da pesquisa a este respeito ser bastante limitada, há evidências na literatura apoiando esta hipótese. Por exemplo, a obesidade induzida por dieta hipercalórica mostrou induzir a NADPH oxidase associada ao estresse oxidativo no cérebro de ratos (ZHANG et al., 2005), indicando que o estresse oxidativo cerebral poderia mediar a patogênese das doenças metabólicas relacionadas com a supernutrição metabólica.

A supernutrição é um indutor ambiental de estresse oxidativo independentemente dos tecidos envolvidos (SEMENKOVICH, 2006), visto que os nutrientes em excesso, quando transportados para as células, aumentam diretamente a carga de trabalho oxidativo mitocondrial, causando o aumento da produção mitocondrial de EROs pela cadeia de transporte de elétrons. No geral, o estresse oxidativo cerebral é potencialmente implicado na patogênese da síndrome metabólica e de doenças relacionadas e, definindo-se as vias moleculares e celulares anteriores e posteriores ao estresse oxidativo cerebral, irá se promover significativamente a compreensão dos mecanismos destas doenças.

5.4.4 Estresse de Retículo

O retículo endoplasmático (RE) é a organela celular responsável pela síntese, maturação e tráfego para vias secretoras de proteínas, em células eucarióticas. Uma vez que as demandas metabólicas celulares sofram flutuações dependentes das

condições fisiológicas sistêmicas, o RE usa a maquinaria de resposta à proteína desdobrada (UPR), para afinar a síntese, a dobra e a secreção proteica adequadamente. As proteínas entram no RE como cadeias polipeptídicas desdobradas. Seu fluxo para dentro do RE é variável, pois pode alterar-se rapidamente, em resposta ao programa de diferenciação celular, às condições ambientais e ao estado fisiológico celular. Para lidar com esta situação dinâmica, as células ajustam a capacidade de dobramento de proteínas do RE de acordo com as suas necessidades, garantindo que a qualidade da superfície celular e as proteínas secretadas possam ser mantidas completamente íntegras. Tal controle homeostático é alcançado através da ação das vias de transdução de sinal que têm sensores cobrindo o lúmen do RE e efetores que transmitem a mensagem para outros compartimentos da célula. A via de sinalização intracelular que medeia essa regulação é chamada de resposta à proteína desdobrada (UPR) (RON; WALTER, 2007).

Chama-se estresse de RE um desequilíbrio entre a carga de proteínas desdobradas que entram no RE e a capacidade da maquinaria celular de processar essa carga. Estabelece-se, a partir daí, três principais respostas em movimento, as primeiras duas são de retificação. Em primeiro lugar, há uma redução na carga de proteína que entram no RE, o que é uma adaptação transitória obtida através da redução de síntese e de translocação proteicas para o RE. Em segundo lugar, há um aumento na capacidade do RE de manusear as proteínas desdobradas, o que é uma adaptação em longo prazo, envolvendo a ativação da transcrição de genes alvo de UPR, incluindo aqueles que fazem parte do mecanismo do dobramento de proteínas no RE. Se não for possível reestabelecer a homeostase, em seguida, um terceiro mecanismo será ativado, a morte celular, possivelmente para proteger o organismo de células que exibam proteínas deformadas (SCHRÖDER; KAUFMAN, 2005; BERNALES; PAPA; WALTER, 2006; SCHRÖDER, 2008).

O estresse de RE pode ativar rotas celulares inflamatórias, prejudicando as funções celulares e conduzindo a perturbações metabólicas (HOTAMISLIGIL, 2010). Além disso, o estresse de RE causa acúmulo celular de EROs, induzindo ao estresse oxidativo (CULLINAN; DIEHL, 2006) e o estresse oxidativo, reciprocamente, promove estresse de RE, sendo que ambos sinergicamente

contribuem para o desenvolvimento de desordens metabólicas. O estresse de RE tem sido associado à obesidade, resistência à insulina, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, câncer e doenças neurodegenerativas (SCHENK; SABERI; OLEFSKY, 2008; TABAS; RON, 2011; HOTAMISLIGIL, 2010; WOUTERS; KORITZINSKY, 2008; XU et al., 2003).

Devido ao papel central do cérebro no controle metabólico, a função do estresse de RE cerebral em doenças metabólicas tem entrado em foco nos últimos anos. Expandindo-se o conhecimento prévio de que o estresse de RE é subjacente a doenças neurodegenerativas (TABAS; RON, 2011), estudos recentes têm mostrado uma relação causal entre o estresse de RE cerebral e o desenvolvimento da síndrome metabólica e doenças relacionadas, como o comer em excesso, a obesidade, a resistência à leptina, a resistência à insulina, a disfunção das células β e a hipertensão (ZHANG et al., 2008; PURKAYASTHA et al., 2011; OZCAN et al., 2009; WON et al., 2009; DENIS et al., 2010), em condições de supernutrição (ZHANG et al., 2008; OZCAN et al., 2009) e insultos inflamatórios relacionados (DENIS et al., 2010).

5.4.5 Autofagia

A autofagia, ou autodigestão, é uma via celular envolvida em degradação de proteínas e organelas, com vastas conexões com doenças e com a fisiologia normal humana. A autofagia é um processo homeostático altamente conservado que ocorre em níveis basais em todas as células eucarióticas. Ela é responsável pela degradação de componentes citoplasmáticos, incluindo organelas danificadas, agregados proteicos tóxicos e de agentes patogênicos intracelulares (MIZUSHIMA et al., 2009; BANERJEE; GUTTRIDGE, 2012). A autofagia é essencial para sobrevivência e funcionamento adequado da célula ou organismo, como um mecanismo de resposta ao estresse contra condições adversas de crescimento, como a depleção de nutrientes, e para manter o ambiente intracelular normal (LEVINE; KROEMER, 2009). Por exemplo, a disfunção autofágica está associada ao câncer, à neurodegeneração, à infecção microbiana, ao envelhecimento, à síndrome

metabólica, ao diabetes tipo 2 e a anormalidades lipídicas (SINGH et al., 2009; EBATO et al., 2008; FUJITANI; KAWAMORI; WATADA, 2009). Apesar de a autofagia ser primariamente um processo de proteção celular, ela também pode atuar na morte celular. É notável que, na maioria dos casos, a patogênese subjacente reside na falta de uma maquinaria autofágica para remover eficazmente as proteínas defeituosas ou organelas danificadas do citosol (LEVINE; KROEMER, 2009).

Estudos em tecidos periféricos, como o fígado (KIM et al., 2008; YANG et al., 2010; LIU et al., 2009; SINGH et al., 2009), o músculo esquelético (MASIERO et al., 2009), e as células β pancreáticas (EBATO et al., 2008; FUJITANI; KAWAMORI; WATADA, 2009; JUNG; LEE, 2010) apontaram defeito da autofagia na patogênese da síndrome metabólica, como distúrbios de DM2 e desordens lipídicas; a exceção é o defeito na autofagia em células de gordura que pode prejudicar adipogênese, neutralizando a expansão de gordura e o desenvolvimento da obesidade (ZHANG et al., 2009; SINGH et al., 2009). A autofagia no SNC tem sido relacionada com várias doenças neurodegenerativas, incluindo as doenças de Alzheimer, Parkinson, Huntington, além de encefalopatias espongiformes transmissíveis (RUBINSZTEIN et al., 2007; MARTINEZ-VICENTE; CUERVO, 2007), indicando um papel fundamental da autofagia na manutenção da função do SNC. Foi recentemente demonstrado que a função intacta da autofagia é necessária ao hipotálamo, para que possa controlar adequadamente a homeostase metabólica e energética, enquanto o defeito hipotalâmico da autofagia leva ao desenvolvimento de síndrome metabólica, como a obesidade e resistência à insulina (MENG; CAI, 2011).

O defeito da autofagia cerebral pode ser secundário ao estresse oxidativo e ao estresse de RE no desenvolvimento de desregulações metabólicas centrais, presumivelmente quando a acumulação intracelular de mitocôndrias e RE danificados e proteínas deformadas excedem a capacidade degradativa das máquinas autofágicas. Esta hipótese pode ser inferida a partir da observação de que os transtornos metabólicos relacionados ao defeito na autofagia central são de início tardio (MENG; CAI, 2011) e, de fato, o estresse oxidativo prolongado ou estresse de RE mostraram-se prejudiciais à função autofágica em meio ao câncer ou ao envelhecimento (JIN; WHITE, 2008; MARTINEZ-VICENTE; SOVAK; CUERVO,

2005). Entretanto, mais investigações experimentais são necessárias para que se possa ter conclusões precisas.

5.4.6 Integração

O excesso de nutrientes transportado para as células pode representar tensões graves na maquinaria metabólica celular, afetando organelas como as mitocôndrias e o retículo endoplasmático, que são responsáveis pela oxidação de nutrientes e síntese de proteínas, respectivamente. Como resultado, há a elevação de EROs, devido ao aumento na atividade mitocondrial, conduzindo ao estresse oxidativo intracelular. Em paralelo, os altos níveis de atividades metabólicas celulares exigem aumento de síntese e enovelamento proteico pelo RE, levando ao estresse de RE. Além disso, altos níveis intracelulares de EROs provenientes do estresse oxidativo podem intensificar o estresse de RE. O estresse oxidativo prolongado e o estresse de RE podem causar acumulação intracelular de mitocôndrias, RE e proteínas citosólicas disfuncionais, levando ao aumento de estresse da autofagia e defeito autofágico.

Estas tensões intracelulares são ativadoras de cinases celulares pró-inflamatórias, entre as quais IKK e JNK. A ativação destas vias pró-inflamatórias conduz à transcrição dos genes de resposta inflamatória por meio de fatores de transcrição nuclear NF- κ B e AP-1. O estresse de RE também pode induzir diretamente a transcrição de genes inflamatórios, através da ativação de outros fatores de transcrição (CAI; LIU, 2012).

Embora não completamente elucidado, as evidências existentes apontam para o estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial intracelulares como eventos que medeiam a ativação hipotalâmica de NF- κ B de uma forma independente de receptor sob a supernutrição. O NF- κ B é um fator de transcrição redox-sensível, cuja atividade é afetada pelo estado oxidativo celular (MORGAN; LIU, 2011; PANTANO et al., 2006). Um mecanismo chave pelo qual o estresse oxidativo pode ativar o NF- κ B é através da fosforilação alternativa de I κ B α , induzida por EROs, suprimindo a inibição de NF- κ B (BÉRAUD; HENZEL; BAEUERLE, 1999; CANTY et al., 1999;

SCHIEVEN et al., 1993; SCHOONBROODT et al., 2000; TAKADA et al., 2003). Além disso, o estresse oxidativo pode ativar a via NF-kB através da inativação oxidativa de fosfatases relacionadas à via do NF-kB, causando superativação de cinases dessa rota (HERSCOVITCH et al., 2009; KAMATA et al., 2002; LEE et al., 2002). Ativado, o NF-kB pode induzir produtos citotóxicos que exacerbam a inflamação e o estresse oxidativo e promovem apoptose (PAHL, 1999), levando à disfunção celular ou morte celular induzidas por estresse oxidativo, respectivamente (MORGAN; LIU, 2011). O excesso central de nutrientes mostrou-se como ativador do NF-kB no hipotálamo (ZHANG et al., 2008; POSEY et al., 2009; MILANSKI et al., 2009; KLEINRIDDERS et al., 2009), explicando as desregulações metabólicas centrais induzidas pela supernutrição. Assim, o estresse oxidativo intracelular parece ser um provável elo patogênico, ligando a supernutrição à ativação de NF-kB, levando à desregulação metabólica central (CAI; LIU, 2012). A ativação da via NF-kB pode reforçar reciprocamente o estresse oxidativo intracelular através da indução de enzimas produtoras de EROs (PAHL, 1999). O ciclo vicioso entre o estresse oxidativo e a ativação de NF-kB pode explicar a natureza refratária das perturbações metabólicas induzidas pela supernutrição.

Dois estudos recentes mostraram que a supernutrição induz estresse de RE, bem como ativação de NF-kB no hipotálamo de ratos alimentados com uma dieta rica em gordura (ZHANG et al., 2008), e a administração central de indutor de estresse de RE mimetizou a alimentação por dieta rica em gordura ativando o NF-kB hipotalâmico em ratos com uma dieta com ração normal (ZHANG et al., 2008; PURKAYASTHA; ZHANG; CAI, 2012). Mais importante ainda, a infusão de inibidor de estresse de RE, intra-terceiro ventrículo, suprimiu a ativação de NF-kB hipotalâmico pela alimentação por dieta rica em gordura (ZHANG et al., 2008), demonstrando que o estresse de RE pode agir como um efector posterior da superalimentação para induzir a inflamação no cérebro mediada por NF-kB. Todavia, um desenvolvimento sustentado de estresse de RE parece depender da atividade da via do NF-kB, pois nem a alimentação com dieta rica em gordura nem a administração central de um indutor químico de estresse de RE foram capazes de induzir estresse de RE hipotalâmico em ratos com inibição central da via do NF-kB (ZHANG et al., 2008; PURKAYASTHA; ZHANG; CAI, 2012). Aumentando ainda mais

o efeito de reforço da ativação de NF- κ B no estresse de RE. O TNF- α , um produto da ativação de NF- κ B, mostrou-se como indutor do estresse de RE no hipotálamo, embora a extensão da indução do estresse pelo TNF- α em si foi inferior que a completa (DENIS et al., 2010). E, finalmente, o estresse de RE pode, indiretamente, promover a inflamação através da indução de estresse oxidativo (CULLINAN; DIEHL, 2006; WOUTERS; KORITZINSKY, 2008). Em conjunto, a literatura recente apoia um modelo em que o estresse de RE cerebral e a ativação de NF- κ B se promovem reciprocamente no desenvolvimento de desregulações centrais metabólicas. Estudos futuros poderão revelar mais cinases pró-inflamatórias associadas com o estresse de RE cerebral sinalizado pela supernutrição e diferentes tipos de células cerebrais podem preferencialmente ser empregadas a diferentes cascatas de sinalização no desenvolvimento da doença.

Certas espécies de nutrientes extracelulares podem se ligar aos TLRs para ativar sinalizações intracelulares pró-inflamatórias. Além disso, citocinas inflamatórias locais ou sistêmicas podem reforçar a inflamação metabólica através da sinalização do receptor de citocina. Desse modo, o aparecimento coletivo da inflamação celular prejudica funções celulares normais, levando a desregulação central de vários processos fisiológicos através do balanço energético, tolerância à glicose e homeostase cardiovascular, que embasam o desenvolvimento da síndrome metabólica e de doenças relacionadas (CAI; LIU, 2012).

O defeito na autofagia cerebral pode ser secundário ao estresse oxidativo e ao estresse de RE no desenvolvimento de desregulações metabólicas centrais. Esta hipótese pode ser inferida a partir da observação de que os transtornos metabólicos relacionados ao defeito autofagia central são de início tardio (MENG; CAI, 2011). Estudos em animais têm mostrado que, na fase inicial, o estresse de RE ou o estresse oxidativo induzem regulação adaptativa positiva da autofagia, ajudando a restabelecer a homeostase intracelular pela eliminação de moléculas nocivas, como proteínas com defeito na estrutura terciária no lúmen do RE, proteínas citosólicas danificados por EROs ou, até mesmo, REs e mitocôndrias disfuncionais (SZEGEZDI et al., 2009; MATUS et al., 2008; BUTLER; BAHR, 2006).

Dado que a via do estresse de RE está intimamente ligada às vias pró-inflamatórias mediadas por NF- κ B (YAMAZAKI et al., 2009; HU et al., 2006; DENG et

al., 2004) ou JNK (URANO, 2000), é lógico prever que as mudanças na autofagia estão ligadas a estas vias inflamatórias. Em paralelo, a via da autofagia pode se relacionar à sinalização pró-inflamatória através do estresse oxidativo. Como mostrado por um estudo, (ZHOU et al., 2011) a ação contrária autofágica ao estresse oxidativo intracelular pode suprimir a inflamação celular, por estar inibindo o estresse oxidativo induzido pela ativação do inflamassomo (complexo multiportéico que medeia a ativação da CASPASE-1). Realmente, a literatura recente tem mostrado que o defeito na autofagia pode induzir a inflamação mediada por NF-kB em associação com o desenvolvimento de câncer ou de doenças inflamatórias (por exemplo, doença de Crohn; CRIŞAN et al., 2011; MOSCAT; DIAZ-MECO, 2009; MATHEW et al., 2010; FUJISHIMA et al., 2011; SAITOH et al., 2008).

A ligação entre o defeito na autofagia e a ativação pró-inflamatória da via NF-kB também pode interferir na obesidade, uma vez que tanto o defeito na autofagia (KIM et al., 2008; YANG et al., 2010; LIU et al., 2009; SINGH et al., 2009; MASIERO et al., 2009; EBATO et al., 2008; FUJITANI; KAWAMORI; WATADA, 2009; JUNG; LEE, 2010; RODRIGUEZ et al., 2006) como a ativação do NF-kB (LEHRKE; LAZAR, 2004; BERG; SCHERER, 2005; SCHENK; SABERI; OLEFSKY, 2008; SHOELSON; GOLDFINE, 2009; FERRANTE, 2007; GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011; CAI, 2009; LUMENG; SALTIEL, 2011) estão relacionados ao desenvolvimento de doenças metabólicas ligadas à superalimentação. Essa ideia foi recentemente comprovada experimentalmente no SNC (MENG; CAI, 2011). Ratos com hipotálamo *knockdown* para a proteína-7 relacionada à autofagia (Atg7) desenvolveram defeitos hipotalâmicos de autofagia e, concomitantemente, ativação da via hipotalâmica do NF-kB. Além disso, o defeito hipotalâmico da autofagia pode estimular a ativação inflamatória a exacerbar o desenvolvimento da obesidade induzida por dieta rica em gordura e comorbidades metabólicas (MENG; CAI, 2011). A relação linear do defeito autofagia na inflamação metabólica mediada por NF-kB foi demonstrada pela observação de que a remoção hipotálamo-específica de IKK β aboliu os efeitos deletérios do defeito autofagia hipotalâmica em regulações metabólicas centrais (MENG; CAI, 2011).

5.5 INFLAMAÇÃO EM TECIDOS PERIFÉRICOS

5.5.1 Tecido Adiposo

No tecido adiposo de obesos, citocinas inflamatórias inibem a ação da insulina através de moléculas-alvo da sinalização desse hormônio e regulam posteriormente programas de transcrição por meio de fatores de transcrição, como o NF- κ B, resultando no aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias. Então, essas citocinas contribuem para a resposta inflamatória e exacerbam a sinalização inibitória de vias metabólicas. Também tem sido demonstrado que há uma preservação da sinalização local e sensibilidade à insulina no tecido adiposo quando os mediadores inflamatórios estão ausentes, indicando que a proteção da sinalização da insulina em tecidos metabólicos especializados leva melhora sistêmica.

Os efeitos da inflamação nos adipócitos não estão limitados à sinalização da insulina. Por exemplo, o tratamento *in vitro* de adipócitos com citocinas inflamatórias, como o TNF- α , pode induzir à lipólise, uma característica da patologia do tecido adiposo obeso (FEINGOLD et al., 1992). Além disso, a sinalização inflamatória nos adipócitos também pode regular negativamente a atividade do receptor nuclear ativado por proliferador de peroxissomo γ (PPAR γ), que é essencial para a adipogênese e manutenção da expressão e função dos genes de adipócitos (GUILHERME et al., 2008). Apoiando essa constatação, o tratamento com TNF- α bloqueou a diferenciação de pré-adipócitos *in vitro* (PAPE; KIM, 1988). Percebe-se que os efeitos da inflamação no tecido adiposo são multifacetados, mas parecem possuir um objetivo comum que seria anular o processo normal dos adipócitos em favor da resposta ao estresse (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011). Sem o funcionamento adequado e a ação endócrina do tecido adiposo, a deposição de nutrientes corporal é interrompida e a homeostase sistêmica da glicose fica em desequilíbrio.

No tecido adiposo, há uma intensificação da inflamação ocasionando a inibição da sinalização de insulina e outras funções anabólicas dos adipócitos,

através de interações complexas entre adipócitos e numerosos efetores imunes (pela infiltração de células imunitárias). Em conjunto, muitos dados apontam para uma relação causal da inflamação em adipócitos e a manifestação da resistência à insulina induzida pela obesidade (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011).

5.5.2 Fígado

O fígado é um importante órgão metabólico visto sua função de controle da gliconeogênese e armazenamento de glicogênio, além do seu papel na lipogênese e síntese e secreção de colesterol. O fígado, diferentemente do tecido adiposo, não apresenta infiltração de macrófagos no surgimento da obesidade, mas ao invés disso, é submetido a uma ativação da inflamação no interior das células hepáticas, incluindo as células de Kupffer (BAFFY, 2009). Citocinas inflamatórias estão aumentadas no fígado em modelos animais de obesidade quando comparadas com controles magros (CAI et al., 2005). Sabe-se também que a obesidade está associada ao fígado gorduroso (esteatose hepática) que pode levar ao avanço do estado inflamatório da esteato hepatite.

Como no tecido adiposo, mediadores inflamatórios inibem a sinalização de insulina pela ativação das mesmas vias inibitórias no fígado obeso (PAPALL; LUNENFELDS, 1993). A ativação da via do NF- κ B parece ser crítica na resistência à insulina induzida pela inflamação (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011). Em ratos com ativação fígado-específica de IKK β , demonstrou-se uma diminuição da tolerância à glicose e da sensibilidade à insulina e da sinalização da insulina no próprio fígado (CAI et al., 2005). Por outro lado, perda de IKK em hepatócitos diminuiu a indução por dieta rica em gordura de citocinas inflamatórias no fígado e deixou os ratos mais sensíveis à insulina (ARKAN et al., 2005). Essa redução na sinalização e sensibilidade à insulina afeta outros aspectos do metabolismo hepático, como a gliconeogênese. Normalmente, a gliconeogênese é suprimida pela sinalização insulínica, porém em condições de obesidade essa regulação é perdida e a subsequente produção hepática de glicose contribui para a hiperglicemia. Outra vez, sob a inibição da sinalização inflamatória, a gliconeogênese é suprimida pela

insulina (ARKAN et al., 2005). Na obesidade, a cinase JNK também está ativada no fígado e a perda de função em modelos mostrou diminuição dos marcadores inflamatórios e aumento da sensibilidade à insulina no fígado de ratos JNK1^{-/-} com dieta rica em gordura (HIROSUMI et al., 2002). É interessante perceber que, ao contrário da inibição de JNK no fígado como um todo, a deleção hepatócito-específica da isoforma JNK1 resulta na intolerância à glicose e aumento da produção lipídica em ratos magros (SABIO et al., 2009).

Os efeitos da inflamação sobre a lipogênese têm sido pouco abordados nos estudos, apesar de sua importância. Foi observado que a administração *in vivo* de TNF- α ou IL-6 pode induzir a lipogênese hepática e aumentar a produção de triglicerídeos do fígado (FEINGOLD; GRUNFELD, 1987; GRUNFELD et al., 1990). Essa produção aumentada leva à elevação da secreção de lipoproteína de baixa densidade (VLDL), e particularmente, de apoB100 hepática, além de aumento global dos níveis séricos de triglicerídeos. Outro efeito da inflamação no fígado obeso é a ativação de uma resposta secretora envolvendo mediadores inflamatórios e reagentes de fase aguda (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011; SHOELSON; LEE; GOLDFINE, 2006). Também foi observado que o perfil secretório hepático na obesidade pode ser um grande contribuinte para o mau funcionamento de tecidos periféricos sob excesso de nutrientes (CAI et al., 2005). Se a inflamação do fígado aumenta, pode ocorrer morte celular, resultando no recrutamento de células imunes e no estado patológico chamado de esteato hepatite (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011). Além disso, tem sido demonstrado que a cinase JNK é necessária para a apoptose em hepatócitos induzida por ácidos graxos livres, demonstrando uma possível ligação entre o excesso de lipídios na obesidade e a resultante morte celular induzida por inflamação (MALHI et al., 2006).

5.5.3 Músculo

O músculo é um local importante na captação de glicose e no consumo de energia corporal, contribuindo na homeostase da glicose. Não há consenso em relação aos dados da inflamação no músculo em condições de obesidade e muitos

dos pontos encontrados nos estudos podem ser debatidos. Com as informações obtidas até o momento, a obesidade não aparece necessária ou uniformemente induzindo a inflamação no tecido muscular, mas mediadores inflamatórios provenientes de outros locais, como fígado e o tecido adiposo podem influenciar no metabolismo muscular (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011; CAI et al., 2005; YANG et al., 2005). Um exemplo é que, morfológicamente, não foi observada infiltração de macrófagos em fibras musculares de animais obesos, mas o tecido adiposo adjacente mostrou-se com elevação dessa infiltração quando comparados aos tecidos de animais magros (WEISBERG et al., 2003). Além disso, diferente dos tecidos adiposo e hepático, o músculo não expressa ou secreta quantidades significativas de TNF- α ou IL-6 em pacientes diabéticos quando comparados aos controles e, dessa forma, não parece ser uma provável fonte para elevação de mediadores inflamatórios (CAREY et al., 2004; FEBBRAIO et al., 2003). Porém, existem dados contrários, como um estudo que mostrou elevação de TNF- α no músculo de humanos obesos e foram fortemente correlacionados à diminuição da sensibilidade à insulina (SAGHIZADEH et al., 1996). Estudos realizados em ratos acerca da via do NF-kB, não mostraram a presença de indução de citocinas inflamatórias, nem efeitos sobre a sensibilidade muscular à insulina ou à homeostase sistêmica da glicose, levando a concluir-se que pelo menos a via principal do NF-kB não parece estar envolvida na disfunção metabólica muscular na obesidade (CAI et al., 2004; RÖHL et al., 2004).

Apesar de a célula muscular não parecer ser uma origem de sinais inflamatórios na obesidade ou na regulação do metabolismo através da ação de cinases inflamatórias, a influência da inflamação periférica na função muscular não está bem estabelecida. Por exemplo, citocinas inflamatórias são capazes de induzir resistência insulínica muscular em cultura de células (SELL et al., 2006; AGUILA et al., 2012) e *in vivo* por infusão em humanos, levando a diminuição da captação de glicose e síntese de glicogênio (PLOMGAARD et al., 2005).

5.5.4 Pâncreas

O pâncreas está no centro da homeostase da glicose, dado sua função como fonte de produção de insulina e glucagon. Uma falha nesse órgão na produção de insulina em quantidade suficiente em resposta ao aumento dos níveis sistêmicos de glicose é fundamental na doença diabética. Apesar de a origem imune do diabetes tipo 1 estar sendo bastante avaliada, devido a um mecanismo autoimune que destrói as células β produtoras de insulina, evidências estão sendo observadas para a implicação da inflamação na disfunção pancreática do diabetes tipo 2. Durante o desenvolvimento da obesidade, a resistência periférica à insulina ocasiona aumento na quantidade de insulina para remoção da glicose circulante. Essa elevação na produção resulta em um estresse das células β , levando à hiperproliferação e apoptose (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011).

Dados recentes têm mostrado que, durante o curso de uma dieta rica em gordura, a expressão de citocinas inflamatórias no pâncreas, bem como a infiltração de macrófagos, ocorrem em paralelo ao surgimento da intolerância à glicose (EHSES et al., 2007). A atividade inflamatória no pâncreas tem sido conhecida por perturbar a produção de insulina e a sobrevivência das células β , sendo um desses mediadores a IL-1 β . A IL-1 β ativa a via do NF-kB nas ilhotas pancreáticas e os efeitos dessa ativação foram estudados no pâncreas usando um inibidor não degradável da sinalização de NF-kB, chamado I κ B α . A superexpressão desse inibidor em ilhotas humanas *in vitro* protegeu as células da indução por IL-1 β da produção de óxido nítrico e apoptose (GIANNOUKAKIS et al., 2000). A sinalização de JNK também tem sido implicada na proteção pancreática da apoptose (KANETO et al., 2002; MAEDLER et al., 2008; FUKUDA; TESCH; NIKOLIC-PATERSON, 2008). Assim, essas duas cinases centrais à sinalização inflamatória podem afetar importantes funções das células β como produção de insulina e sobrevivência.

Apesar disso, são necessários mais estudos no contexto da obesidade, pois os trabalhos citados investigaram moléculas isoladas nas células β ou em modelos de diabetes com destruição do pâncreas. A obesidade difere nesses modelos em

suas características com sobrecarga lipídica, resistência periférica à insulina e tempo mais lento de progressão da doença.

5.5.5 Microbiota do Trato Gastrointestinal

Uma nova área de descobertas é a influência da microbiota intestinal sobre a obesidade e o metabolismo. As interações entre os micróbios intestinais e as respostas do hospedeiro podem afetar o ganho de peso, a sensibilidade à insulina e o estado inflamatório não somente do intestino, mas também de órgãos periféricos. Foi observado, tanto em modelos de estudos animais quanto de humanos, que há uma diferença significativa na composição da microbiota intestinal quando se compara indivíduos obesos e magros (LEY et al., 2005; LEY et al., 2006).

A ideia de que a inflamação no intestino pode desempenhar um papel na determinação do peso corporal é embasada no fato de que a transferência da microbiota de ratos normais ou convencionalizados (com microbiota padronizada) em ratos livres de germes causou ganho significativo de peso acompanhado de aumento da resistência à insulina (BÄCKHED et al., 2004). Além disso, os ratos livres de germes foram protegidos do ganho de peso corporal, resistência à insulina e intolerância à glicose quando receberam dieta rica em gordura comparados aos ratos convencionalizados (BÄCKHED et al., 2007). O tratamento de ratos obesos com antibióticos levou a diminuição dos níveis de expressão de LPS e TNF- α intestinais e houve uma diminuição do peso corporal e dos níveis séricos de insulina e aumento da tolerância à glicose (CANI et al., 2008; MEMBREZ et al., 2008).

As observações até o momento apoiam o conceito de que as interações entre bactérias e hospedeiro no trato gastrointestinal podem influenciar a homeostase metabólica sistêmica e apontam para moléculas inflamatórias como potenciais mediadores desses efeitos (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011).

6 CONCLUSÃO

Quando um tecido é exposto a excesso de nutrientes, múltiplas redes de sinalização são ativadas e podem contribuir para a sinalização inflamatória. Dessa forma, uma única cinase, um alvo de sinalização ou uma via linear não responderão de forma isolada aos nutrientes ou serão os únicos condutores da resposta inflamatória. Uma perspectiva de uma rede se faz necessária para compreender as adversidades metabólicas induzidas pelo excesso nutricional.

Observou-se que as vias inflamatórias cerebrais durante a obesidade podem ser os maiores mediadores no desbalanço da homeostase metabólica sistêmica por contribuírem na inibição da sinalização de insulina e leptina e impedirem a regulação da ingestão alimentar, massa corporal e metabolismo sistêmico. Como, mesmo as células não imunes, possuem seus próprios mecanismos de defesa, as células metabólicas são capazes de iniciar uma resposta inflamatória e reagir em resposta a sinais de perigo. No entanto o sinal que desencadeia a inflamação metabólica ainda é desconhecido.

Mesmo que pouco se saiba acerca desse campo, é fato que existe um quadro inflamatório na obesidade e que ele causa efeitos no sistema nervoso central. No entanto, mais estudos são necessários para que se possa quantificar a extensão da relação entre o excesso de peso, as vias envolvidas e o efeito da inflamação nos diferentes tecidos corporais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUILA, L. F. et al. TNF- α impairs insulin signaling and insulin stimulation of glucose uptake in C 2 C 12 muscle cells TNF- α impairs insulin signaling and insulin stimulation of glucose uptake in C 2 C 12 muscle cells. **Am. J. Physiol**, v. 276, p. 849–55, 2012.

ARKAN, M. C. et al. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. **Nature medicine**, v. 11, n. 2, p. 191-8, fev. 2005.

ARRUDA, A. P. et al. Low-grade hypothalamic inflammation leads to defective thermogenesis, insulin resistance, and impaired insulin secretion. **Endocrinology**, v. 152, n. 4, p. 1314-26, abr. 2011.

BAEUERLE, P. A.; BALTIMORE, D. NF- B : Ten Years After Meeting Review. **Cell**, v. 87, p. 13-20, 1996.

BAFFY, G. Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: the emerging view. **Journal of hepatology**, v. 51, n. 1, p. 212-23, jul. 2009.

BANERJEE, A.; GUTTRIDGE, D. C. Mechanisms for maintaining muscle. **Current opinion in supportive and palliative care**, v. 6, n. 4, p. 451-6, dez. 2012.

BARTON, G. M.; MEDZHITOV, R. Toll-like receptor signaling pathways. **Science (New York, N.Y.)**, v. 300, n. 5625, p. 1524-5, 6 jun. 2003.

BEG, A A; BALDWIN, A S. The I kappa B proteins: multifunctional regulators of Rel/NF-kappa B transcription factors. **Genes & Development**, v. 7, n. 11, p. 2064-2070, 1 nov. 1993.

BELGARDT, B. F.; BRÜNING, J. C. CNS leptin and insulin action in the control of energy homeostasis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1212, p. 97-113, nov. 2010.

BELGARDT, B. F.; OKAMURA, T.; BRÜNING, J. C. Hormone and glucose signalling in POMC and AgRP neurons. **The Journal of physiology**, v. 587, n. Pt 22, p. 5305-14, 15 nov. 2009.

BERG, A. H.; SCHERER, P. E. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. **Circulation research**, v. 96, n. 9, p. 939-49, 13 maio. 2005.

BERNALES, S.; PAPA, F. R.; WALTER, P. Intracellular signaling by the unfolded protein response. **Annual review of cell and developmental biology**, v. 22, p. 487-508, jan. 2006.

BEUTLER, B. Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signalling. **Nature**, v. 430, n. 6996, p. 257-63, 8 jul. 2004.

BISHOP, N. A; LU, T.; YANKNER, B. A. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. **Nature**, v. 464, n. 7288, p. 529-35, 25 mar. 2010.

BOAZ, M. et al. The effect of anti-inflammatory (aspirin and/or statin) therapy on body weight in Type 2 diabetic individuals: EAT, a retrospective study. **Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association**, v. 26, n. 7, p. 708-13, jul. 2009.

BOSSY-WETZEL, E. et al. Crosstalk between nitric oxide and zinc pathways to neuronal cell death involving mitochondrial dysfunction and p38-activated K⁺ channels. **Neuron**, v. 41, n. 3, p. 351-65, 5 fev. 2004.

BOURET, S. G.; DRAPER, S. J.; SIMERLY, R. B. Formation of projection pathways from the arcuate nucleus of the hypothalamus to hypothalamic regions implicated in the neural control of feeding behavior in mice. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 24, n. 11, p. 2797-805, 17 mar. 2004.

BRUNING, J. C. Role of Brain Insulin Receptor in Control of Body Weight and Reproduction. **Science**, v. 289, n. 5487, p. 2122-2125, 22 set. 2000.

BUTLER, D.; BAHR, B. E. N. A. Oxidative Stress and Lysosomes: CNS Related Consequences and Implications for Lysosomal Enhancement Strategies and Induction of Autophagy. **Antioxid. Redox**, v. 8, p. 185-196, 2006.

BÄCKHED, F. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 44, p. 15718-23, 2 nov. 2004.

BÄCKHED, F. et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 104, n. 3, p. 979-84, 16 jan. 2007.

BÉRAUD, C.; HENZEL, W. J.; BAEUERLE, P. A. Involvement of regulatory and catalytic subunits of phosphoinositide 3-kinase in NF-kappaB activation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 96, n. 2, p. 429-34, 19 jan. 1999.

CAI, D. et al. IKKbeta/NF-kappaB activation causes severe muscle wasting in mice. **Cell**, v. 119, n. 2, p. 285-98, 15 out. 2004.

CAI, D. et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. **Nature medicine**, v. 11, n. 2, p. 183-90, fev. 2005.

CAI, D. NFkappaB-mediated metabolic inflammation in peripheral tissues versus central nervous system. **Cell cycle (Georgetown, Tex.)**, v. 8, n. 16, p. 2542-8, 15 ago. 2009.

CAI, D.; LIU, T. Inflammatory cause of metabolic syndrome via brain stress and NF- κ B. **Aging**, v. 4, n. 2, p. 98-115, fev. 2012.

CANI, P. D. et al. Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Diet – Induced Obesity and Diabetes in Mice. **Diabetes**, v. 57, n. June, p. 1470-1481, 2008.

CANTY, T. G. et al. Oxidative Stress Induces NF- κ B Nuclear Translocation. **Circulation**, v. 100, p. II361-II364, 1999.

CAREY, A L. et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha are not increased in patients with Type 2 diabetes: evidence that plasma interleukin-6 is related to fat mass and not insulin responsiveness. **Diabetologia**, v. 47, n. 6, p. 1029-37, jun. 2004.

CARLOTTI, F.; DOWER, S. K.; QWARNSTROM, E. E. Dynamic shuttling of nuclear factor kappa B between the nucleus and cytoplasm as a consequence of inhibitor dissociation. **The Journal of biological chemistry**, v. 275, n. 52, p. 41028-34, 29 dez. 2000.

CHEN, Y. et al. Variations in DNA elucidate molecular networks that cause disease. **Nature**, v. 452, n. 7186, p. 429-435, 2010.

COHEN, P. et al. Selective deletion of leptin receptor in neurons leads to obesity Rapid Publication. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 108, n. 8, p. 1113-1121, 2001.

COLL, A. P.; FAROOQI, I. S.; O'RAHILLY, S. The hormonal control of food intake. **Cell**, v. 129, n. 2, p. 251-62, 20 abr. 2007.

CRIŞAN, T. O. et al. Inflammasome-independent modulation of cytokine response by autophagy in human cells. **PloS one**, v. 6, n. 4, p. e18666, jan. 2011.

CULLINAN, S. B.; DIEHL, J. A. Coordination of ER and oxidative stress signaling: the PERK/Nrf2 signaling pathway. **The international journal of biochemistry & cell biology**, v. 38, n. 3, p. 317-32, mar. 2006.

DATTA, S. R.; BRUNET, A.; GREENBERG, M. E. Cellular survival : a play in three Akts Cellular survival : a play in three Akts. **Genes & Development**, v. 13, p. 2905-2927, 1999.

DE SOUZA, C. T. et al. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. **Endocrinology**, v. 146, n. 10, p. 4192-9, out. 2005.

DENG, J. et al. Translational Repression Mediates Activation of Nuclear Factor Kappa B by Phosphorylated Translation Initiation Factor 2. **Mol. Cell Biol**, v. 24, n. 23, p. 10161-10168, 2004.

DENIS, R. G. et al. TNF- α transiently induces endoplasmic reticulum stress and an incomplete unfolded protein response in the hypothalamus. **Neuroscience**, v. 170, n. 4, p. 1035-44, 10 nov. 2010.

DESPRÉS, J.-P.; LEMIEUX, I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 881-7, 14 dez. 2006.

DUFFY, D.; RADER, D. Endocannabinoid antagonism: blocking the excess in the treatment of high-risk abdominal obesity. **Trends in cardiovascular medicine**, v. 17, n. 2, p. 35-43, mar. 2007.

EBATO, C. et al. Autophagy is important in islet homeostasis and compensatory increase of beta cell mass in response to high-fat diet. **Cell metabolism**, v. 8, n. 4, p. 325-32, out. 2008.

EHSES, J. A. et al. Increased Number of Islet-Associated Macrophages in Type 2 Diabetes. **Diabetes**, v. 56, n. September, p. 2356-2370, 2007.

ELMQUIST, J. K. et al. Identifying hypothalamic pathways controlling food intake, body weight, and glucose homeostasis. **The Journal of comparative neurology**, v. 493, n. 1, p. 63-71, 5 dez. 2005.

EMILSSON, V. et al. Genetics of gene expression and its effect on disease. **Nature**, v. 452, n. 7186, p. 423-8, 27 mar. 2008.

FEBBRAIO, M. A et al. Skeletal muscle interleukin-6 and tumor necrosis factor- α release in healthy subjects and patients with type 2 diabetes at rest and during exercise. **Metabolism**, v. 52, n. 7, p. 939-944, jul. 2003.

FEINGOLD, K. et al. Stimulation of lipolysis in cultured fat cells by tumor necrosis factor, interleukin-1, and the interferon is blocked by inhibition of prostaglandin synthesis. **Endocrinology**, v. 130, p. 10-16, 1992.

FEINGOLD, K. R.; GRUNFELD, C. Tumor necrosis factor-alpha stimulates hepatic lipogenesis in the rat in vivo. **The Journal of clinical investigation**, v. 80, n. 1, p. 184-90, jul. 1987.

FERRANTE, A W. Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation. **Journal of internal medicine**, v. 262, n. 4, p. 408-14, out. 2007.

FESSLER, M. B.; RUDEL, L. L.; BROWN, J. M. Toll-like receptor signaling links dietary fatty acids to the metabolic syndrome. **Curr Opin Lipidol**, v. 20, n. 5, p. 379-385, 2009.

FICK, L. J.; BELSHAM, D. D. Nutrient sensing and insulin signaling in neuropeptide-expressing immortalized, hypothalamic neurons: A cellular model of insulin resistance. **Cell Cycle**, v. 9, n. 16, p. 3186-3193, 15 ago. 2010.

FINKEL, T. Signal transduction by reactive oxygen species. **The Journal of cell biology**, v. 194, n. 1, p. 7-15, 11 jul. 2011.

FLEGAL, K. M. et al. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 307, n. 5, p. 491-7, 1 fev. 2012.

FLIER, J. S. Neuroscience. Regulating energy balance: the substrate strikes back. **Science (New York, N.Y.)**, v. 312, n. 5775, p. 861-4, 12 maio. 2006.

FRISARD, M. I. et al. Toll-like receptor 4 modulates skeletal muscle substrate metabolism. **American journal of physiology. Endocrinology and metabolism**, v. 298, n. 5, p. E988-98, maio. 2010.

FRUMAN, D. A; MEYERS, R. E.; CANTLEY, L. C. Phosphoinositide kinases. **Annual review of biochemistry**, v. 67, p. 481-507, jan. 1998.

FUJISHIMA, Y. et al. Autophagy in the intestinal epithelium reduces endotoxin-induced inflammatory responses by inhibiting NF- κ B activation. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 506, n. 2, p. 223-35, 15 fev. 2011.

FUJITANI, Y.; KAWAMORI, R.; WATADA, H. The role of autophagy in pancreatic beta cell and diabetes. **Autophagy**, v. 5, n. February, p. 280-282, 2009.

FUKUDA, K.; TESCH, G. H.; NIKOLIC-PATERSON, D. J. c-Jun amino terminal kinase 1 deficient mice are protected from streptozotocin-induced islet injury. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 366, n. 3, p. 710-6, 15 fev. 2008.

GAO, Z. et al. Inactivation of NF- κ B p50 leads to insulin sensitization in liver through post-translational inhibition of p70S6K. **The Journal of biological chemistry**, v. 284, n. 27, p. 18368-76, 3 jul. 2009.

GIANNOUKAKIS, N. et al. Protection of human islets from the effects of interleukin-1beta by adenoviral gene transfer of an Ikappa B repressor. **The Journal of biological chemistry**, v. 275, n. 47, p. 36509-13, 24 nov. 2000.

GOLDEN, T. R.; HINERFELD, D. A; MELOV, S. Oxidative stress and aging: beyond correlation. **Aging cell**, v. 1, n. 2, p. 117-23, dez. 2002.

GOLDEN, T. R.; MELOV, S. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and aging. **Mechanisms of ageing and development**, v. 122, n. 14, p. 1577-89, 30 set. 2001.

GORINA, R. et al. Astrocyte TLR4 activation induces a proinflammatory environment through the interplay between MyD88-dependent NF κ B signaling, MAPK, and Jak1/Stat1 pathways. **Glia**, v. 59, n. 2, p. 242-55, fev. 2011.

GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. **Annual review of immunology**, v. 29, p. 415-45, jan. 2011.

GRUNFELD, C. et al. Search for Mediators of the Lipogenic Effects of Tumor Necrosis Factor: Potential Role for Interleukin 6 Search for Mediators of the Lipogenic Effects of Tumor Necrosis Factor: Potential Role for Interleukin 61. **Cancer Research**, v. 50, p. 4233-4238, 1990.

GUILHERME, A. et al. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. **Nature reviews. Molecular cell biology**, v. 9, n. 5, p. 367-77, maio. 2008.

HAUWEL, M. et al. Innate (inherent) control of brain infection, brain inflammation and brain repair: the role of microglia, astrocytes, "protective" glial stem cells and stromal ependymal cells. **Brain research. Brain research reviews**, v. 48, n. 2, p. 220-33, abr. 2005.

HEISLER, L. K. et al. Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurons to modulate food intake. **Neuron**, v. 51, n. 2, p. 239-49, 20 jul. 2006.

HERSCOVITCH, M. et al. Intermolecular disulfide bond formation in the NEMO dimer requires Cys54 and Cys347. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 367, n. 1, p. 103-108, 2009.

HIROSUMI, J. et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. **Nature**, v. 420, n. 6913, p. 333-6, 21 nov. 2002.

HOSSAIN, P.; KAWAR, B.; EL NAHAS, M. Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. **The New England journal of medicine**, v. 356, n. 3, p. 213-5, 18 jan. 2007.

HOTAMISLIGIL, G. S. et al. Rapid Publication Obesity and Insulin Resistance. **J. Clin. Investig**, v. 95, n. January, p. 2409-2415, 1995.

HOTAMISLIGIL, G. S. et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. **Science (New York, N.Y.)**, v. 271, n. 5249, p. 665-8, 2 fev. 1996.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 860-7, 14 dez. 2006.

HOTAMISLIGIL, G. S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 900-17, 19 mar. 2010.

HOTAMISLIGIL, G. S.; SHARGILL, N. S.; SPIEGELMAN, B. M. Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor- α : Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. **Science**, v. 259, n. January, p. 87–91, 1993.

HU, P. et al. Autocrine Tumor Necrosis Factor Alpha Links Endoplasmic Reticulum Stress to the Membrane Death Receptor Pathway through IRE1 α -Mediated NF- κ B Activation and Down-Regulation of TRAF2 Expression. **Mol. Cell Biol**, v. 26, n. 8, p. 3071-3084, 2006.

JIN, S.; WHITE, E. Tumor suppression by autophagy through the management of metabolic stress. **Autophagy**, n. July, p. 563-566, 2008.

JUNG, H. S.; LEE, M.-S. Role of autophagy in diabetes and mitochondria. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1201, p. 79-83, jul. 2010.

KAMATA, H. et al. Hydrogen peroxide activates I κ B kinases through phosphorylation of serine residues in the activation loops. **FEBS letters**, v. 519, n. 1-3, p. 231-7, 22 maio. 2002.

KANETO, H. et al. Involvement of c-Jun N-terminal kinase in oxidative stress-mediated suppression of insulin gene expression. **The Journal of biological chemistry**, v. 277, n. 33, p. 30010-8, 16 ago. 2002.

KAWAI, T.; AKIRA, S. Signaling to NF- κ B by Toll-like receptors. **Trends in molecular medicine**, v. 13, n. 11, p. 460-9, nov. 2007.

KIEVIT, P. et al. Enhanced leptin sensitivity and improved glucose homeostasis in mice lacking suppressor of cytokine signaling-3 in POMC- expressing cells. **Cell metabolism**, n. August, p. 123-132, 2006.

KIM, J.-S. et al. Impaired autophagy: A mechanism of mitochondrial dysfunction in anoxic rat hepatocytes. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 47, n. 5, p. 1725-36, maio. 2008.

KLEINRIDDERS, A. et al. MyD88 signaling in the CNS is required for development of fatty acid-induced leptin resistance and diet-induced obesity. **Cell metabolism**, v. 10, n. 4, p. 249-59, out. 2009.

KÖNNER, A. C.; BRÜNING, J. C. Toll-like receptors: linking inflammation to metabolism. **Trends in endocrinology and metabolism: TEM**, v. 22, n. 1, p. 16-23, jan. 2011.

LEE JR, J.; MCCUBREY, J. The Raf/MEK/ERK signal transduction cascade as a target for chemotherapeutic intervention in leukemia. n. January, p. 486-507, 2002.

LEE, S.-R. et al. Reversible inactivation of the tumor suppressor PTEN by H₂O₂. **The Journal of biological chemistry**, v. 277, n. 23, p. 20336-42, 7 jun. 2002.

LEHRKE, M.; LAZAR, M. A. Inflamed about obesity. **Nature medicine**, v. 10, n. 2, p. 126-7, fev. 2004.

LEVINE, B.; KROEMER, G. Autophagy in the Pathogenesis of Disease. **Cell**, v. 132, n. 1, p. 27-42, 2009.

LEY, R. E. et al. Obesity alters gut microbial ecology. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102, n. 31, p. 11070-5, 2 ago. 2005.

LEY, R. E. et al. Human gut microbes associated with obesity. **Nature**, v. 444, 2006.

LIN, M. T.; BEAL, M. F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. **Nature**, v. 443, n. 7113, p. 787-95, 19 out. 2006.

LIU, H.-Y. et al. Hepatic autophagy is suppressed in the presence of insulin resistance and hyperinsulinemia: inhibition of FoxO1-dependent expression of key autophagy genes by insulin. **The Journal of biological chemistry**, v. 284, n. 45, p. 31484-92, 6 nov. 2009.

LIU, J. et al. The JAK2/STAT3 Signal Pathway Regulates the Expression of Genes Related to Skeletal Muscle Development and Energy Metabolism in Mice and Mouse Skeletal Muscle Cells. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 76, n. 10, p. 1866-1870, 2012.

LUMENG, C. N.; SALTIEL, A. R. Review series Inflammatory links between obesity and metabolic disease. v. 121, n. 6, p. 2111-2117, 2011.

MAEDLER, K. et al. Glucose and leptin induce apoptosis in human beta-cells and impair glucose-stimulated insulin secretion through activation of c-Jun N-terminal kinases. **FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 22, n. 6, p. 1905-13, jun. 2008.

MALHI, H. et al. Free fatty acids induce JNK-dependent hepatocyte lipoapoptosis. **The Journal of biological chemistry**, v. 281, n. 17, p. 12093-101, 28 abr. 2006.

MARTINEZ-VICENTE, M.; CUERVO, A. M. Autophagy and neurodegeneration: when the cleaning crew goes on strike. **Lancet neurology**, v. 6, n. 4, p. 352-61, abr. 2007.

MARTINEZ-VICENTE, M.; SOVAK, G.; CUERVO, A. M. Protein degradation and aging. **Experimental gerontology**, v. 40, n. 8-9, p. 622-33, 2005.

MASIERO, E. et al. Autophagy is required to maintain muscle mass. **Cell metabolism**, v. 10, n. 6, p. 507-15, dez. 2009.

MATHEW, R. et al. Autophagy Suppresses Tumorigenesis Through Elimination of p62. **Cell**, v. 137, n. 6, p. 1062-1075, 2010.

MATUS, S. et al. The stress rheostat: an interplay between the unfolded protein response (UPR) and autophagy in neurodegeneration. **Current molecular medicine**, v. 8, n. 3, p. 157-72, maio. 2008.

MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**, v. 454, n. 7203, p. 428-35, 24 jul. 2008.

MELOV, S. Modeling mitochondrial function in aging neurons. **Trends in neurosciences**, v. 27, n. 10, p. 601-6, out. 2004.

MEMBREZ, M. et al. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. **FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 22, n. 7, p. 2416-26, jul. 2008.

MENG, Q.; CAI, D. Defective hypothalamic autophagy directs the central pathogenesis of obesity via the I κ B kinase beta (IKK β)/NF- κ B pathway. **The Journal of biological chemistry**, v. 286, n. 37, p. 32324-32, 16 set. 2011.

MILANSKI, M. et al. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 29, n. 2, p. 359-70, 14 jan. 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Pesquisa de Orçamentos Familiares: Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil**, 2009.

MIZUSHIMA, N. et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. **Nature**, v. 451, n. 7182, p. 1069-1075, 2009.

MORGAN, M. J.; LIU, Z. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling. **Cell research**, v. 21, n. 1, p. 103-15, jan. 2011.

MORI, H. et al. Socs3 deficiency in the brain elevates leptin sensitivity and confers resistance to diet-induced obesity. **Nature medicine**, v. 10, n. 7, p. 739-43, jul. 2004.

MORTON, G. J. et al. Central nervous system control of food intake and body weight. **Nature**, v. 443, n. 7109, p. 289-95, 21 set. 2006a.

MORTON, G. J. et al. Central nervous system control of food intake and body weight. **Nature**, v. 443, n. 7109, p. 289-95, 21 set. 2006b.

MOSCAT, J.; DIAZ-MECO, M. T. P62 At the Crossroads of Autophagy, Apoptosis, and Cancer. **Cell**, v. 137, n. 6, p. 1001-4, 12 jun. 2009.

MYERS, M. G.; COWLEY, M. A; MÜNZZBERG, H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. **Annual review of physiology**, v. 70, p. 537-56, jan. 2008.

NAKAMURA, T. et al. Double-stranded RNA-dependent protein kinase links pathogen sensing with stress and metabolic homeostasis. **Cell**, v. 140, n. 3, p. 338-48, 5 fev. 2010.

NGUYEN, M. D.; JULIEN, J.-P.; RIVEST, S. Innate immunity: the missing link in neuroprotection and neurodegeneration? **Nature reviews. Neuroscience**, v. 3, n. 3, p. 216-27, mar. 2002.

OBICI, S. et al. Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. **Nature neuroscience**, v. 5, n. 6, p. 566-72, jun. 2002.

OBICI, S.; ROSSETTI, L. Minireview: nutrient sensing and the regulation of insulin action and energy balance. **Endocrinology**, v. 144, n. 12, p. 5172-8, dez. 2003.

OGDEN, C. L. et al. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 303, n. 3, p. 242-9, 20 jan. 2010.

OH-I, S. et al. Central administration of interleukin-4 exacerbates hypothalamic inflammation and weight gain during high-fat feeding. **American journal of physiology. Endocrinology and metabolism**, v. 299, n. 1, p. E47-53, jul. 2010.

OZCAN, L. et al. Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance. **Cell metabolism**, v. 9, n. 1, p. 35-51, 7 jan. 2009.

O'BRIEN, L. D. et al. Effect of chronic exposure to rimonabant and phytocannabinoids on anxiety-like behavior and saccharin palatability. **Pharmacology, biochemistry, and behavior**, 25 out. 2012.

PAHL, H. L. Activators and target genes of Rel / NF- κ B transcription factors. **Oncogene**, v. 18, p. 6853-66, 1999.

PANTANO, C. et al. Redox-sensitive kinases of the nuclear factor kappaB signaling pathway. **Antioxid. Redox. Signal**, v. 8, p. 1791-806, 2006.

PAPALL, M. Z.; LUNENFELDS, B. Insulin Receptor and Its. 1993.

PAPE, M.; KIM, K. Effect of tumor necrosis factor on acetyl-coenzyme A carboxylase gene expression and preadipocyte differentiation. **Mol. Endocrinol**, v. 2, p. 395-403, 1988.

PENHA, A. M. et al. Effects of intravitreal insulin and insulin signaling cascade inhibitors on emmetropization in the chick. **Molecular vision**, v. 18, n. October, p. 2608-22, jan. 2012.

PICKUP, J. C.; CROOK, M. A. For debate Is Type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system ? **Diabetologia**, v. 41, p. 1241-1248, 1998.

PLOMGAARD, P. et al. Tumor necrosis factor-alpha induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. **Diabetes**, v. 54, n. 10, p. 2939-45, out. 2005.

POGGI, M. et al. C3H/HeJ mice carrying a toll-like receptor 4 mutation are protected against the development of insulin resistance in white adipose tissue in response to a high-fat diet. **Diabetologia**, v. 50, n. 6, p. 1267-76, jun. 2007.

POND, C. M. The Fats of Life. **Cambridge, UK: Cambridge Univ. Press**, 1998.

POSEY, K. A et al. Hypothalamic proinflammatory lipid accumulation, inflammation, and insulin resistance in rats fed a high-fat diet. **American journal of physiology. Endocrinology and metabolism**, v. 296, n. 5, p. E1003-12, maio. 2009.

POULAIN-GODEFROY, O. et al. Inflammatory role of Toll-like receptors in human and murine adipose tissue. **Mediators of inflammation**, v. 2010, p. 823486, jan. 2010.

PURKAYASTHA, S. et al. Neural dysregulation of peripheral insulin action and blood pressure by brain endoplasmic reticulum stress. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 108, n. 7, p. 2939-44, 15 fev. 2011.

PURKAYASTHA, S.; ZHANG, G.; CAI, D. Uncoupling Obesity-related Hypertension by Targeting Hypothalamic IKK β /NF- κ B. **Nat. Med**, v. 17, n. 7, p. 883-887, 2012.

REYNA, S. M. et al. Elevated Toll-Like Receptor 4 Expression and Signaling in Muscle From Insulin-Resistant Subjects. **Diabetes**, v. 57, n. October, p. 2595-2602, 2008.

RODRIGUEZ, A. et al. Mature-onset obesity and insulin resistance in mice deficient in the signaling adapter p62. **Cell metabolism**, v. 3, n. 3, p. 211-22, mar. 2006.

ROMANATTO, T. et al. TNF-alpha acts in the hypothalamus inhibiting food intake and increasing the respiratory quotient--effects on leptin and insulin signaling pathways. **Peptides**, v. 28, n. 5, p. 1050-8, maio. 2007.

ROMANATTO, T. et al. Deletion of tumor necrosis factor-alpha receptor 1 (TNFR1) protects against diet-induced obesity by means of increased thermogenesis. **The Journal of biological chemistry**, v. 284, n. 52, p. 36213-22, 25 dez. 2009.

RON, D.; WALTER, P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. **Nature reviews. Molecular cell biology**, v. 8, n. 7, p. 519-29, jul. 2007.

RUBINSZTEIN, D. C. et al. Potential therapeutic applications of autophagy. **Nature reviews. Drug discovery**, v. 6, n. 4, p. 304-12, abr. 2007.

RÖHL, M. et al. Conditional disruption of I κ B kinase 2 fails to prevent obesity-induced insulin resistance. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 113, n. 3, p. 474-481, 2004.

SABERI, M. et al. Hematopoietic cell specific deletion of Toll-like receptor 4 ameliorates hepatic and adipose tissue insulin resistance in high fat fed mice. **Cell Metab**, v. 10, n. 5, p. 419-429, 2010.

SABIO, G. et al. Prevention of steatosis by hepatic JNK1. **Cell metabolism**, v. 10, n. 6, p. 491-8, dez. 2009.

SABIO, G.; DAVIS, R. J. cJun NH2-terminal kinase 1 (JNK1): roles in metabolic regulation of insulin resistance. **Trends Biochem. Sci.**, v. 35, n. 9, p. 490-496, 2011.

SAGHIZADEH, M. et al. The Expression of TNF alpha by Human Muscle Relationship to Insulin Resistance. **J. Clin. Investig**, v. 97, p. 1111-1116, 1996.

SAITOH, T. et al. Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1beta production. **Nature**, v. 456, n. 7219, p. 264-8, 13 nov. 2008.

SCHENK, S.; SABERI, M.; OLEFSKY. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. **J. Clin. Invest**, v. 118, p. 2992-3002, 2008.

SCHIEVEN, G. L. et al. Reactive oxygen intermediates activate NF-kappa B in a tyrosine kinase-dependent mechanism and in combination with vanadate activate the p56lck and p59fyn tyrosine kinases in human lymphocytes. **Blood**, v. 82, n. 4, p. 1212-20, 15 ago. 1993.

SCHOONBROODT, S. et al. Crucial role of the amino-terminal tyrosine residue 42 and the carboxyl-terminal PEST domain of I kappa B alpha in NF-kappa B activation by an oxidative stress. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 164, n. 8, p. 4292-300, 15 abr. 2000.

SCHRODER, K.; ZHOU, R.; TSCHOPP, J. The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? **Science (New York, N.Y.)**, v. 327, n. 5963, p. 296-300, 15 jan. 2010.

SCHRÖDER, M. **Endoplasmic reticulum stress responses**. [S.l.: s.n.]. v. 65p. 862-94

SCHRÖDER, M.; KAUFMAN, R. J. The mammalian unfolded protein response. **Annual review of biochemistry**, v. 74, p. 739-89, jan. 2005.

SCHWARTZ, M. et al. Innate and adaptive immune responses can be beneficial for CNS repair. **Trends in neurosciences**, v. 22, n. 7, p. 295-9, jul. 1999.

SELL, H. et al. Monocyte chemoattractant protein-1 is a potential player in the negative cross-talk between adipose tissue and skeletal muscle. **Endocrinology**, v. 147, n. 5, p. 2458-67, maio. 2006.

SEMENKOVICH, C. F. Review series Insulin resistance and atherosclerosis. **The Journal of clinical investigation**, v. 116, n. 7, p. 1813-1822, 2006.

SHI, H. et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid – induced insulin resistance. **The Journal of clinical investigation**, v. 116, n. 11, p. 3015-3025, 2006.

SHOELSON, S. E.; GOLDFINE, A. B. Fanning the flames of obesity-induced inflammation. **Nat. Med**, v. 15, n. 4, p. 373-374, 2009.

SHOELSON, S. E.; LEE, J.; GOLDFINE, A. B. Review series Inflammation and insulin resistance. **The Journal of clinical investigation**, v. 116, n. 7, p. 1793-1801, 2006.

SIMPSON, K. A.; MARTIN, N. M.; BLOOM, S. R. Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic applications. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 53, n. 2, p. 120-8, mar. 2009.

SINGH, R. et al. Autophagy regulates lipid metabolism. **Nature**, v. 458, n. 7242, p. 1131-5, 30 abr. 2009.

SMEETS, P. A M. et al. Food-induced brain responses and eating behaviour. **The Proceedings of the Nutrition Society**, v. 71, n. 4, p. 511-20, nov. 2012.

SMEETS, P. A M.; ERKNER, A.; DE GRAAF, C. Cephalic phase responses and appetite. **Nutrition reviews**, v. 68, n. 11, p. 643-55, nov. 2010.

SOLINAS, G.; KARIN, M. JNK1 and IKKbeta: molecular links between obesity and metabolic dysfunction. **FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 24, n. 8, p. 2596-611, ago. 2010.

SONG, M. J. et al. Activation of Toll-like receptor 4 is associated with insulin resistance in adipocytes. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 346, n. 3, p. 739-45, 4 ago. 2006.

SZEGEZDI, E. et al. Bcl-2 family on guard at the ER. **American journal of physiology. Cell physiology**, v. 296, n. 5, p. C941-53, maio. 2009.

TABAS, I.; RON, D. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. **Nature cell biology**, v. 13, n. 3, p. 184-90, mar. 2011.

TAKADA, Y. et al. Hydrogen peroxide activates NF-kappa B through tyrosine phosphorylation of I kappa B alpha and serine phosphorylation of p65: evidence for the involvement of I kappa B alpha kinase and Syk protein-tyrosine kinase. **The Journal of biological chemistry**, v. 278, n. 26, p. 24233-41, 27 jun. 2003.

TAKEUCHI, O.; AKIRA, S. Pattern recognition receptors and inflammation. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 805-20, 19 mar. 2010.

- THALER, J. P.; SCHWARTZ, M. W. Minireview: Inflammation and obesity pathogenesis: the hypothalamus heats up. **Endocrinology**, v. 151, n. 9, p. 4109-15, set. 2010.
- TSUKUMO, D. M. L. et al. Prevents Diet-Induced Obesity and Insulin Resistance. **Diabetes**, v. 56, n. August, p. 1986-98, 2007.
- URANO, F. Coupling of Stress in the ER to Activation of JNK Protein Kinases by Transmembrane Protein Kinase IRE1. **Science**, v. 287, n. 5453, p. 664-666, 28 jan. 2000.
- UYSAL, K. T. et al. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. **Nature**, v. 389, n. 6651, p. 610-4, 9 out. 1997.
- VAUGHAN, S.; JAT, P. S. Deciphering the role of nuclear factor- κ B in cellular senescence. **Aging**, v. 3, n. 10, p. 913-9, out. 2011.
- VENTRE, J. et al. Targeted disruption of the tumor necrosis factor α gene: metabolic consequences in obese and nonobese mice. **Diabetes**, v. 46, p. 1526-31, 1997.
- VERMA, I. M. et al. Rel/NF-kappa B/I kappa B family: intimate tales of association and dissociation. **Genes & Development**, v. 9, n. 22, p. 2723-2735, 15 nov. 1995.
- VIVANCO, I.; SAWYERS, C. L. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. **Nature reviews. Cancer**, v. 2, n. 7, p. 489-501, jul. 2002.
- VONG, L. et al. Leptin action on GABAergic neurons prevents obesity and reduces inhibitory tone to POMC neurons. **Neuron**, v. 71, n. 1, p. 142-54, 14 jul. 2011.
- WANG, K. et al. JAK2/STAT2/STAT3 are required for myogenic differentiation. **The Journal of biological chemistry**, v. 283, n. 49, p. 34029-36, 5 dez. 2008.
- WEISBERG, S. P. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 112, n. 12, 2003.
- WHO. WHO Fact Files: Ten facts on obesity. **WHO**, 2010.
- WILLIAMS, K. W.; SCOTT, M. M.; ELMQUIST, J. K. Modulation of the central melanocortin system by leptin, insulin, and serotonin: co-ordinated actions in a dispersed neuronal network. **European journal of pharmacology**, v. 660, n. 1, p. 2-12, 11 jun. 2011.
- WON, J. C. et al. Central administration of an endoplasmic reticulum stress inducer inhibits the anorexigenic effects of leptin and insulin. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 17, n. 10, p. 1861-5, out. 2009.

WOUTERS, B. G.; KORITZINSKY, M. Hypoxia signalling through mTOR and the unfolded protein response in cancer. **Nature reviews. Cancer**, v. 8, n. 11, p. 851-64, nov. 2008.

XU, H. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 112, n. 12, p. 1821-1830, 2003.

YAMAZAKI, H. et al. Activation of the Akt-NF-kappaB pathway by subtilase cytotoxin through the ATF6 branch of the unfolded protein response. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 183, n. 2, p. 1480-7, 15 jul. 2009.

YANG, L. et al. Defective Hepatic Autophagy in Obesity Promotes ER Stress and Causes Insulin Resistance. **Cell Metab**, v. 11, n. 6, p. 467-478, 2010.

YANG, Q. et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. **Nature**, v. 436, n. 7049, p. 356-62, 21 jul. 2005.

YANG, Y. et al. STAT3 induces muscle stem cell differentiation by interaction with myoD. **Cytokine**, v. 46, n. 1, p. 137-41, abr. 2009.

ZAFRA, M. A.; MOLINA, F.; PUERTO, A. The neural/cephalic phase reflexes in the physiology of nutrition. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 30, n. 7, p. 1032-44, jan. 2006.

ZHANG, X. et al. High dietary fat induces NADPH oxidase-associated oxidative stress and inflammation in rat cerebral cortex. **Experimental neurology**, v. 191, n. 2, p. 318-25, fev. 2005.

ZHANG, X. et al. Hypothalamic IKKbeta/NF-kappaB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. **Cell**, v. 135, n. 1, p. 61-73, 3 out. 2008.

ZHANG, Y. et al. Adipose-specific deletion of autophagy-related gene 7 (atg7) in mice reveals a role in adipogenesis. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 106, n. 47, p. 19860-5, 24 nov. 2009.

ZHOU, R. et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. **Nature**, v. 469, n. 7329, p. 221-5, 13 jan. 2011.