

## **EFEITOS DA DISLIPIDEMIA POR SUPEREXPRESSÃO DA APOCIII HUMANA SOBRE ASPECTOS MORFOLÓGICOS DO TECIDO ADIPOSEO RETROPERITONEAL DE CAMUNDONGAS IDOSAS TRANSGÊNICAS**

Lara Maíra de Oliveira Pereira (PIC), Carmem Patrícia Barbosa (Orientadora), Diogo Rodrigues Jimenes (Co-orientador). E-mail: ra132862@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Biológicas, Maringá, PR.

**Área e subárea do conhecimento: Ciências Biológicas/ Morfologia**

**Palavras-chave:** Hipertrigliceridemia; envelhecimento; gordura retroperitoneal;

### **RESUMO**

Este estudo investigou os efeitos da dislipidemia induzida pela superexpressão da apolipoproteína CIII humana (apoCIII) e do envelhecimento sobre o tecido adiposo retroperitoneal de camundongas C57Bl/6, considerando diferentes idades e estados reprodutivos. Foram utilizadas 36 fêmeas, distribuídas conforme idade (jovem, adulta, idosa), linhagem (apoCIII-tgn ou não transgênica) e condição reprodutiva (virgem ou múltipara). Após eutanásia, amostras foram processadas para análise histológica por Hematoxilina-eosina (HE), que demonstrou que o envelhecimento foi o principal fator associado à hipertrofia adipocitária, independentemente da hipertrigliceridemia. A análise da distribuição de frequência evidenciou, contudo, hipertrofia dos adipócitos em relação à superexpressão da apoCIII. Conclui-se que o envelhecimento exerce maior impacto morfológico que a dislipidemia isolada, sendo idade, perfil lipídico e multiparidade variáveis essenciais em estudos metabólicos com fêmeas.

### **INTRODUÇÃO**

A hipertrigliceridemia se destaca como diretamente relacionada à aterosclerose (AHA, 2017), sendo caracterizada pelo aumento exacerbado dos triglicerídeos ou triacilgliceróis (TG). Quando absorvidos no intestino, os TG, o colesterol (COL), os fosfolípidos e outros lípidos são transportados no sangue pelos quilomícrons (QM) e são empacotados na lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL). Para que os AG sejam metabolizados ou armazenados pelas células, os TG devem ser hidrolisados pelas lipases lipoprotéicas (LPL) que ficam presas no endotélio capilar e são inativadas pelas apoCIII presentes no QM e VLDL. Por isso, o aumento da expressão gênica ou proteica da apoCIII pode aumentar a concentração de TG no sangue, tornando o sujeito hipertrigliceridêmico (Feingold, 2018).

Como a apoCIII é uma importante moduladora dos TG sanguíneos, polimorfismos no gene apoCIII humano têm sido associados ao perfil de lipoproteína, à saúde cardiovascular e à longevidade. Pesquisadores observaram que os camundongos

apoCIII-tgn apresentam maior ganho de massa adiposa (Raposo et al., 2015) e alterações no perfil lipídico que favoreceram a aterosclerose (Tao et al., 2016). Assim, este estudo teve como objetivo investigar, por meio de análise histológica em modelo experimental com camundongas C57Bl/6 transgênicas para a apoCIII, os efeitos combinados da idade, da condição reprodutiva e da dislipidemia sobre a morfologia do tecido adiposo retroperitoneal.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### *Animais e Grupos Experimentais*

Os camundongos apoCIII-tgn e não transgênicos (NTG; controles) foram cruzados entre si. Os animais resultantes dos cruzamentos tiveram a trigliceridemia dosada, sendo transgênicos os que apresentaram trigliceridemia maior que 300mg/dL e NTG os que apresentaram trigliceridemia abaixo de 100mg/dL (Raposo et al., 2015).

Os 36 animais do estudo foram subdivididos nos 6 grupos experimentais que seguem:

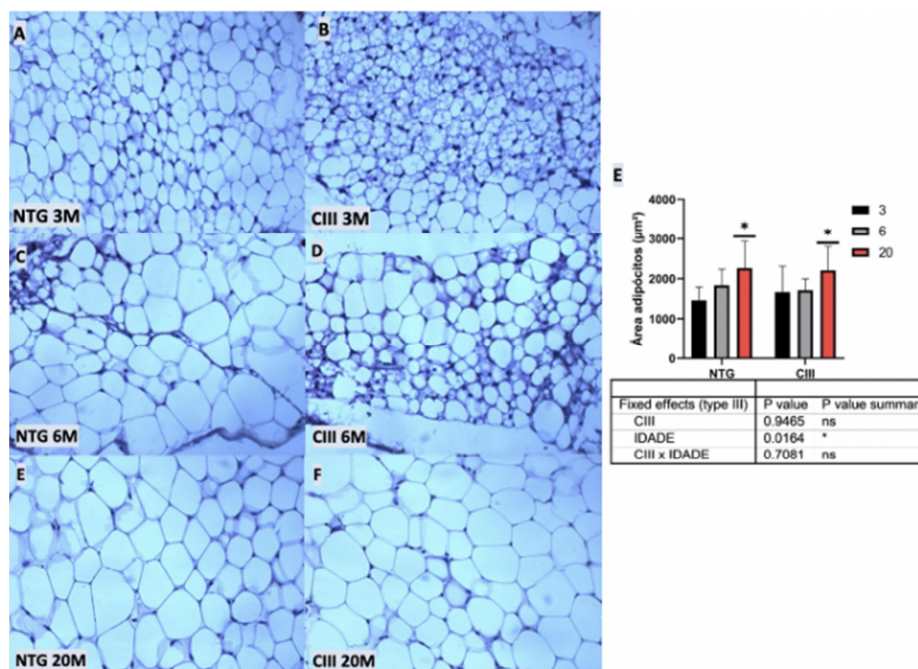
1. Grupo transgênico jovem virgem (apoCIII-tgn-3 meses), n=6;
2. Grupo transgênico adulto múltiparo (apoCIII-tgn-8 meses), n=6;
3. Grupo transgênico idoso múltiparo (apoCIII-tgn-20 meses), n=6;
4. Grupo não transgênico jovem virgem (NTG-3 meses), n=6;
5. Grupo não transgênico adulto múltiparo (NTG-8 meses), n=6;
6. Grupo não transgênico idoso múltiparo (NTG-20 meses), n=6.

### *Avaliação do tecido adiposo retroperitoneal tratamento estatístico*

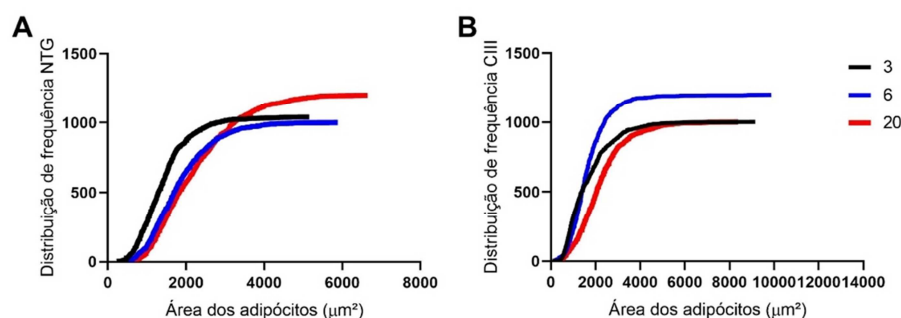
Após a eutanásia e coleta de tecidos e órgãos uma fração da gordura foi coletada e colocada em cassetes que foram submetidos à inclusão em parafina. Cortes semi-seriados de 4 µm foram seccionados em micrótomo e corados com Hematoxilina-eosina. Posteriormente, as imagens foram capturadas no aumento de 20x em um microscópio óptico. Os dados foram apresentados como média ± desvio padrão da média e foram analisados pelo teste t de Student ou por análise de variância somente ou seguida pelo pós-teste de Bonferroni por meio do programa GraphPad Prism 8®.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados mostraram que a idade foi o principal fator de aumento da área dos adipócitos aos 20 meses de idade, independentemente da hipertriglicridemia ( $p=0.0154$ ; Figura 1). De maneira interessante, apesar da hipertrigliceridemia não ter exercido diferença significativa na comparação entre as médias, a análise qualitativa da distribuição de frequência mostra que os grupos CIII apresentaram mais adipócitos entre 8 a 10.000 µm em relação aos grupos NTG, que apresentaram adipócitos entre 5 a 8.000 micrômetros (Figura 2).



**Figura 1** - Fotomicrografias de cortes histológicos do tecido adiposo retroperitoneal dos grupos NTG 3 meses (A), CIII 3 meses (B), NTG 6 meses (C), CIII 6 meses (D), NTG 20 meses (E) e CIII 20 meses (F). Média  $\pm$  desvio padrão da área dos adipócitos, (\*)  $p < 0.05$ .



**Figura 2** - Distribuição de frequência cumulativa da área dos adipócitos: grupos NTG (A) e CIII (B).

Os resultados indicam que o envelhecimento foi o principal fator associado ao aumento da área dos adipócitos no tecido adiposo retroperitoneal. Essa observação está de acordo com os achados de Jimenes et al. (2021) que demonstraram que o avanço da idade está relacionado à hipertrofia dos adipócitos e à presença de um microambiente inflamatório no tecido adiposo, contribuindo para disfunções metabólicas. Embora os grupos transgênicos (CIII) não tenham apresentado diferença estatisticamente significativa nas médias da área dos adipócitos em relação aos grupos controles (NTG), a análise da distribuição de frequência revelou um padrão morfológico distinto. Os adipócitos nos animais transgênicos se concentraram em faixas superiores de tamanho (8.000–10.000  $\mu\text{m}^2$ ), sugerindo que

a hipertrigliceridemia crônica pode modular a morfologia do tecido adiposo de forma sutil, mesmo quando não detectável por análises médias tradicionais.

Esse achado pode refletir uma adaptação compensatória ao aumento crônico de triglicerídeos circulantes, como sugerido por Raposo et al. (2015) que observaram maior acúmulo lipídico em camundongos apoCIII-tgn. A ausência de efeito significativo da superexpressão da apoCIII nas médias pode ser explicada por possíveis mecanismos adaptativos no tecido adiposo com o envelhecimento, como alterações na sensibilidade à insulina e na resposta inflamatória (Feingold et al., 2025). A hipertrofia adipocitária observada com a idade pode, portanto, representar um risco adicional para disfunções metabólicas e em situações de envelhecimento, especialmente em contextos de hipertrigliceridemia crônica.

## CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo confirmam que o envelhecimento é o principal fator associado à hipertrofia adipocitária no tecido adiposo retroperitoneal, independentemente da presença de hipertrigliceridemia induzida pela superexpressão da apoCIII. Embora a hipertrigliceridemia não tenha provocado alterações significativas nas médias de área celular, foram observadas diferenças no padrão morfológico. Logo, os achados reforçam a importância de considerar idade, perfil lipídico e condição reprodutiva na compreensão das alterações estruturais do tecido adiposo retroperitoneal.

## REFERÊNCIAS

AMERICAN HEART ASSOCIATION. **American Heart Association**. Disponível em: <<https://www.heart.org/>>.

FEINGOLD, K. R. et al. Introduction to Lipids and Lipoproteins. South Dartmouth (MA), **Endotext**, 2024.

JIMENES, D. R. et al. Human apoCIII transgenic mice with epicardial adipose tissue inflammation and PRESERVATION of the cardiac plexus. **Experimental Gerontology**, v. 148, p. 111261, jun. 2021.

RAPOSO, H. F. et al. Apolipoprotein CIII overexpression exacerbates diet-induced obesity due to adipose tissue higher exogenous lipid uptake and retention and lower lipolysis rates. **Nutrition & Metabolism**, v. 12, n. 1, p. 61, 2015.

TAO, Y. et al. APOC3 induces endothelial dysfunction through TNF- $\alpha$  and JAM-1. **Lipids Health Dis**, v. 15, n. 1, p. 153, 2016.