# EFEITOS DA DISLIPIDEMIA POR SUPEREXPRESSÃO DA APOCIII HUMANA SOBRE PARÂMETROS MORFOLÓGICOS DA GORDURA RETROPERITONEAL DE CAMUNDONGOS TRANSGÊNICOS

Mariana Telles (PIBIC/UEM), Smyrnna Cele Cabral Maia Sale (Pesquisadora), Jairo Augusto Berti (Coorientador), Carmem Patrícia Barbosa (Orientador). E-mail: cpbarbosa@uem.br.

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

**Área e subárea do conhecimento: Morfologia/Anatomia Humana**

**Palavras-chave:** Hipertrigliceridemia; apoC-III; Exercício resistido.

## RESUMO

As doenças cardiovasculares e as síndromes metabólicas impõem desafios à saúde pública, e a apolipoproteína C-III (ApoC-III) emerge como importante elo entre hipertrigliceridemia, inflamação e disfunção adiposa. Este estudo investigou os efeitos da hiperexpressão de ApoC-III, associada ou não ao treinamento resistido, sobre a morfologia do tecido adiposo retroperitoneal (TAR) em 22 camundongos C57BL/6 idosos. Após oito semanas de treinamento, o TAR foi submetido à análise morfométrica. A hiperexpressão de ApoC-III promoveu acentuada hipertrofia e heterogeneidade adipocitária, enquanto o treinamento reduziu a área celular e aproximou o fenótipo transgênico do padrão normolipidêmico. Esses achados sugerem que, mesmo diante de uma predisposição genética à dislipidemia, o tecido adiposo mantém expressiva plasticidade frente ao exercício. Conclui-se que o treinamento resistido atenua alterações morfológicas associadas à hiperexpressão de ApoC-III, reforçando seu potencial como estratégia não farmacológica na modulação do risco cardiometabólico.

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (CVD) e a obesidade são importantes problemas de saúde global. Entre 1990 e 2019, a incidência e a mortalidade por CVD aumentaram 77,12% e 53,81%, respectivamente, enquanto obesidade e sobrepeso atingiram 890 milhões e 2,5 bilhões de adultos (OMS, 2025). Nesse contexto, a gordura visceral relaciona-se à inflamação e a alterações cardiometabólicas (Garcia et al., 2021), enquanto a hiperexpressão da apolipoproteína C-III (ApoC-III), reguladora das lipoproteínas ricas em triacilgliceróis, favorece a dislipidemia e processos associados à aterogênese (Kawakami, 2009; Borén et al., 2020). Esses efeitos podem ser potencializados pela obesidade e resistência à insulina (Ooi et al., 2008), enquanto o treinamento resistido pode melhorar o perfil lipídico e a sensibilidade à insulina em modelos de hiperexpressão de ApoC-III (Teixeira et al., 2024). Assim, este estudo investigou a morfologia do tecido adiposo retroperitoneal diante da hiperexpressão da ApoC-III humana associada ao treinamento resistido.

## MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pela CEUA-UEM (nº 1716240924) e pela CIBio. Foram utilizados 22 camundongos C57BL/6 idosos, distribuídos em quatro grupos experimentais: transgênicos sedentários (apoCIII-sed, n=6), transgênicos treinados (apoCIII-trein, n=6), não transgênicos sedentários (NTG-sed, n=4) e não transgênicos treinados (NTG-trein, n=6). O grupo NTG-sed apresentou dois camundongos descartados no momento da coleta devido à ausência de gordura retroperitoneal suficiente e coletável. Os animais treinados foram submetidos a exercício resistido em escada com carga, três vezes por semana, durante oito semanas. Ao final do período experimental, os animais foram eutanasiados e a gordura retroperitoneal coletada. O tecido foi fixado em paraformaldeído 4%, processado para inclusão em parafina e corado por Hematoxilina e Eosina (H.E.). Foram obtidas oito imagens por animal em microscopia óptica (20x), totalizando aproximadamente 100 adipócitos analisados por animal, por meio de análise morfométrica digital. Os dados foram analisados por modelo de efeitos mistos (REML), com pós-teste de Bonferroni, devido à presença de valores ausentes em desenho pareado, com nível de significância de $p<0,05$. Histogramas foram utilizados para complementar a avaliação da distribuição dos dados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo foi a associação entre a hiperexpressão de ApoC-III e a hipertrofia dos adipócitos retroperitoneais, acompanhada de redução expressiva desse fenótipo após o exercício resistido. Os animais ApoCIII sedentários apresentaram adipócitos maiores e mais heterogêneos, enquanto os transgênicos treinados apresentaram células menores, aproximando-se do padrão observado nos animais não transgênicos, sugerindo remodelamento favorável do tecido adiposo retroperitoneal (Figura 1).

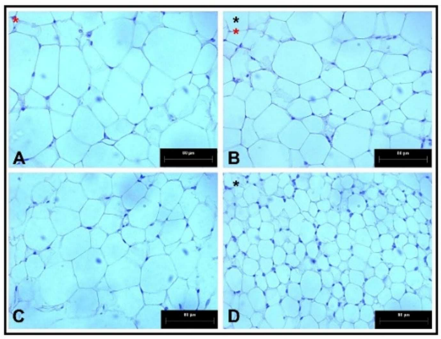



**Figura 1** – Fotomicrografias representativas do tecido adiposo retroperitoneal (Objetiva de 20x; barra de escala: 80 µm). A: CIII sedentário; B: CIII treinado; C: NTG sedentário; D: NTG treinado. Asteriscos vermelhos indicam genótipo CIII; asteriscos pretos indicam grupos treinados.

A análise quantitativa confirmou esse padrão, com efeito significativo do treinamento ($p=0,0131$) e da hiperexpressão de ApoC-III ($p=0,0286$) sobre a área adipocitária, sem interação significativa entre os fatores ($p=0,1473$) (Figura 2). Nos animais transgênicos, a área média reduziu de 2.951,73 para 1.751,15 µm² após o

treinamento, correspondendo a 40,7% de redução (p=0,0056). Nos NTG, a diferença entre sedentários e treinados não foi significativa (p=0,7150). Portanto, embora a ausência de interação impeça afirmar que o efeito do treinamento dependa da hiperexpressão de ApoC-III, a redução observada no grupo CIII demonstra resposta morfológica relevante ao exercício.

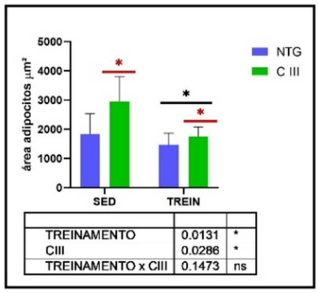



**Figura 2** – Modelo de efeitos mistos (REML) para a área dos adipócitos entre os genótipos NTG e CIII, nas condições sedentária (SED) e treinada (TREIN). Barras representam média ± EPM. Asteriscos vermelhos indicam diferença significativa entre genótipos; asterisco preto indica diferença significativa entre treinamentos. *p<0,05.

A distribuição cumulativa reforçou esses achados (Figura 3). O grupo CIII sedentário apresentou maior concentração de adipócitos volumosos, cauda longa à direita e maior densidade de células acima de 4.000 µm², com valor máximo de 9.875 µm². O P75 foi de 3.787,74 µm², enquanto no CIII treinado foi de 2.207,20 µm², redução de 41,7%. O treinamento também reduziu o valor máximo para 6.948,06 µm², indicando menor presença de adipócitos extremamente hipertrofiados. Nos NTG, as alterações foram mais discretas, com P75 de 2.384,56 para 1.822,82 µm² e valores máximos relativamente estáveis, entre 7.666,00 e 7.806,09 µm² (Kim et al., 2022).

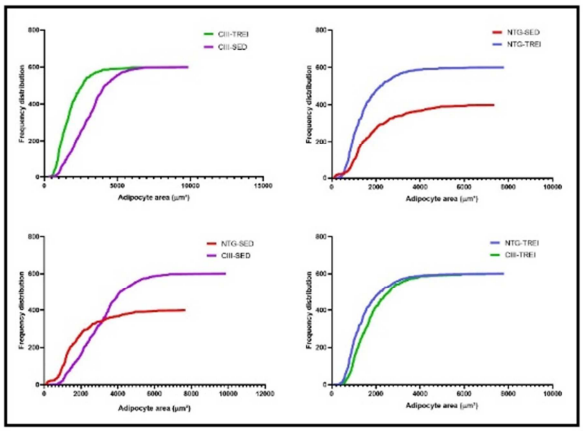



**Figura 3** - Distribuição de frequências da área dos adipócitos entre os grupos experimentais**.**

Mais do que uma alteração no tamanho celular, esse padrão sugere que o tecido adiposo retroperitoneal mantém capacidade de adaptação mesmo diante da vulnerabilidade metabólica imposta pela hiperexpressão de ApoC-III. A aproximação

do fenótipo dos animais treinados ao dos controles pode indicar redução da expansão adipocitária excessiva, característica associada à disfunção do tecido adiposo (Ooi et al., 2008; Teixeira et al., 2024). Desta maneira, o modelo evidencia não apenas o impacto metabólico da ApoC-III, mas também a plasticidade do tecido adiposo frente ao exercício resistido, reforçando seu potencial como estímulo capaz de atenuar alterações estruturais associadas à dislipidemia.

## CONCLUSÕES

Diante dos resultados, conclui-se que a hiperexpressão de ApoC-III promoveu hipertrofia dos adipócitos retroperitoneais, enquanto o treinamento resistido atenuou esse fenótipo e favoreceu o remodelamento do tecido adiposo. Esses achados reforçam a participação da ApoC-III na desregulação do metabolismo lipídico e evidenciam a plasticidade do tecido adiposo diante do exercício, mesmo sob predisposição genética à dislipidemia. Assim, o treinamento resistido mostra-se uma estratégia não farmacológica promissora na modulação de alterações associadas ao risco cardiometabólico.

## AGRADECIMENTOS

À Universidade Estadual de Maringá pela infraestrutura, incentivo às pesquisas de ponta e ao financiamento da bolsa de pesquisa desenvolvida. Ao Departamento de Morfologia (DCM), à orientadora Profª Drª Carmem Patrícia Barbosa e coorientador Jairo Augusto Berti, pelo auxílio e suporte integral durante o desenvolvimento da pesquisa.

## REFERÊNCIAS

BORÉN, J. et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants as contributors to atherosclerotic cardiovascular disease. **Nature Reviews Cardiology**, v. 17, p. 383–398, 2020.

GARCIA, M. L. et al. Retroperitoneal adipose tissue denervation improves cardiometabolic and autonomic dysfunction in a high-fat diet model. **Life Sciences**, v. 283, 119841, 2021. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119841.

KAWAKAMI, A.; YOSHIDA, M. Apolipoprotein C-III links dyslipidemia with atherosclerosis. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, v. 16, n. 1, p. 6–11, 2009. DOI: 10.5551/jat.e607.

OOI, E. M.; BARRETT, P. H.; CHAN, D. C.; WATTS, G. F. Apolipoprotein C-III: understanding an emerging cardiovascular risk factor. **Clinical Science**, v. 114, n. 10, p. 611–624, 2008. DOI: 10.1042/CS20070308.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Obesity and overweight: fact sheet.** Geneva: WHO, 2025.

TEIXEIRA JUNIOR, N. R. et al. Moderate-intensity continuous training reduces triglyceridemia in apoCIII mice. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 57, e13202, 2024. DOI: 10.1590/1414-431X2024e13202.