

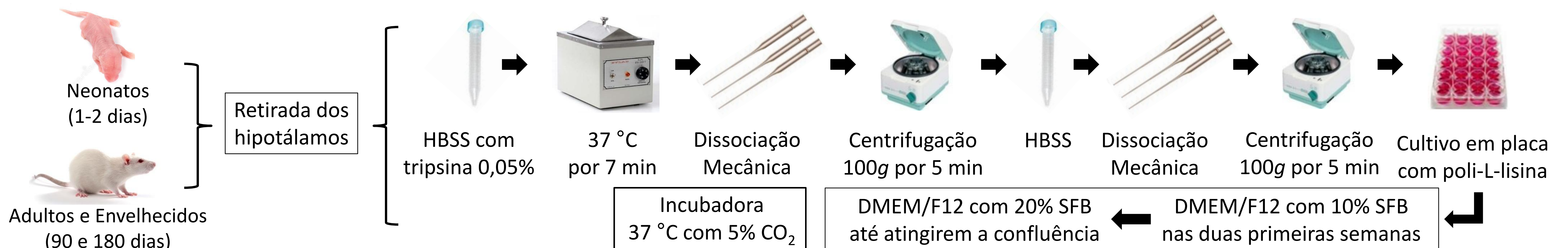
## Introdução

O hipotálamo é uma região fundamental do sistema nervoso central (SNC), responsável por integrar diferentes sinais nutricionais e hormonais periféricos e proporcionar mudanças fisiológicas que garantem a homeostasia corporal, incluindo a manutenção do balanço energético. Neste sentido, distúrbios no balanço energético, como a obesidade, estão relacionados, entre outros fatores, com um aumento da resposta inflamatória em diferentes tecidos, que podem também ser observadas durante o envelhecimento independente da condição de obesidade. Por possuírem importantes funções que podem afetar diretamente a homeostase energética, entre elas a participação na resposta inflamatória no SNC, os astrócitos são células-chave na regulação das funções hipotalâmicas.

## Objetivo

Neste estudo, utilizamos culturas de astrócitos hipotalâmicos obtidas a partir de ratos Wistar de diferentes idades para avaliar possíveis alterações na resposta inflamatória relacionada ao envelhecimento, bem como as vias de sinalização associadas a estas alterações.

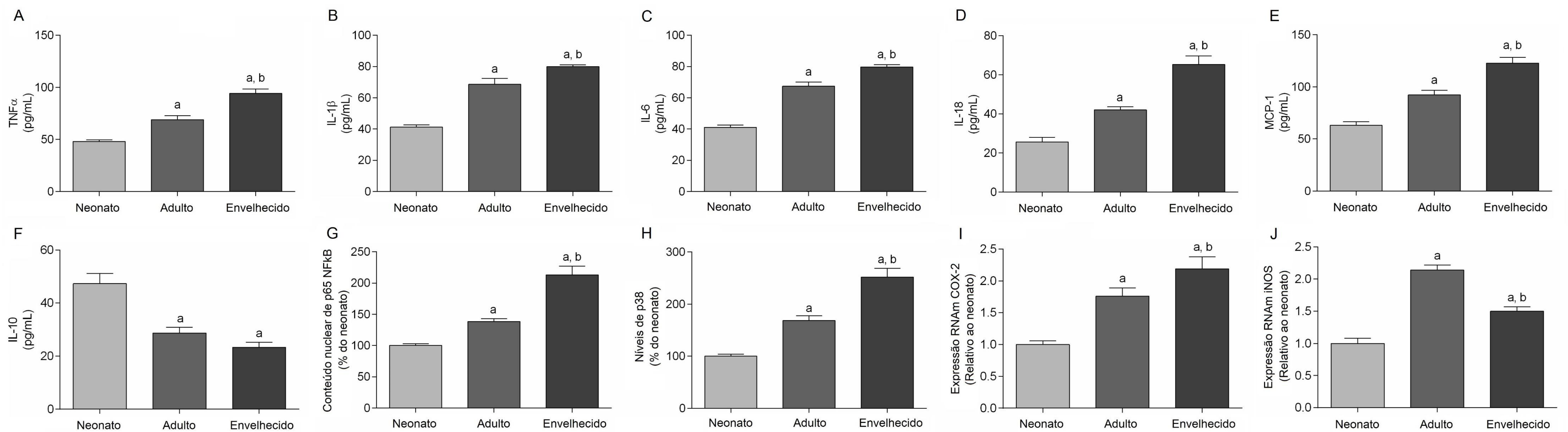
## Métodos



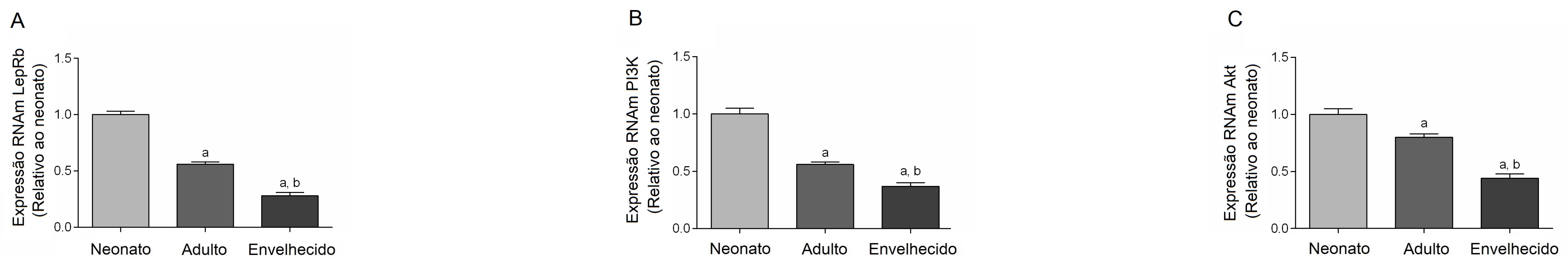
## Experimentos Realizados

<p>Secreção dos mediadores inflamatórios</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fator de necrose tumoral <math>\alpha</math> (TNF-<math>\alpha</math>)</li> <li>• Interleucinas 1<math>\beta</math> (IL-1<math>\beta</math>), 6 (IL-6), 18 (IL-18), 10 (IL-10)</li> <li>• Proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1)</li> </ul>	<p>Expressão do RNAm</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Óxido nítrico sintase induzível (iNOS)</li> <li>• Fosfatidil-inositol-3-cinase (PI3K)</li> <li>• Akt</li> <li>• Receptor de leptina LepRb</li> <li>• Cicloxigenase-2 (COX-2)</li> </ul>	<p>Conteúdo nuclear</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subunidade p65 do fator de transcrição kB (NFkB)</li> </ul>
		<p>Níveis intracelulares</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteína cinase ativada por mitógenos p38 (p38 MAPK)</li> </ul>

## Resultados



**Fig 1:** Caracterização da resposta inflamatória e vias associadas, em cultura de astrócitos hipotalâmicos de ratos neonatos, adultos e envelhecidos. Níveis de TNF- $\alpha$  (A), IL-1 $\beta$  (B), IL-6 (C), IL-18 (D), MCP-1 (E) e IL-10 (F); conteúdo nuclear de p65 NFkB (G); níveis de p38 (H); expressão do RNAm da COX-2 (I) e da iNOS (J). Os dados representam a média  $\pm$  E.P.M. de três experimentos independentes realizados em triplicata e analisados estatisticamente através de ANOVA de uma via seguido de pós-teste Tukey. *a* representa diferença significativa em relação aos neonatos; *b* representa diferença significativa em relação aos adultos.



**Fig 2:** Alterações idade-dependentes na sinalização da leptina em cultura de astrócitos hipotalâmicos. Quantificação por RT-PCR da expressão do RNAm de LepRb (A), PI3K (B) e Akt (C). Os dados representam a média  $\pm$  E.P.M. de três experimentos independentes realizados em triplicata e analisados estatisticamente através de ANOVA de uma via seguido de pós-teste Tukey. *a* representa diferença significativa em relação aos neonatos; *b* representa diferença significativa em relação aos adultos.

## Conclusão

Nossos resultados sugerem que os astrócitos hipotalâmicos adquirem um perfil pró-inflamatório idade-dependente, que pode ser observado *in vitro*, demonstrando que a cultura de astrócitos adultos é uma importante ferramenta para elucidar o papel destas células gliais no cérebro maduro e, conseqüentemente, durante o envelhecimento. Portanto, mudanças na funcionalidade astrocitária podem ser críticas para a função hipotalâmica e podem estar relacionadas ao desenvolvimento de desordens metabólicas observadas durante o envelhecimento.