

O PAPEL DA FOSFATASE PHLPP1 NO HIPOTÁLAMO DE ANIMAIS OBESOS

CARDOSO, Bruna Santos*; CASTRO, Gisele; MENDES, Natalia Ferreira; QUARESMA, Paula; ZANOTTO, Tamires Marques; SAAD, Mario Abdalla; PRADA, Patrícia Oliveira.

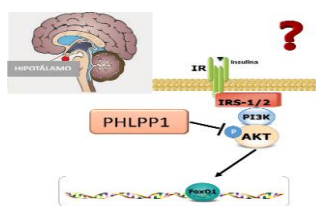
Resumo

A PHLPP1 é uma proteína fosfatase que regula a atividade da proteína Akt no hipotálamo de ratos magros, já em ratos obesos ocorre o aumento da expressão da PHLPP1, a consequente inibição da atividade da Akt e desregulação na transdução do sinal da insulina hipotalâmica, resultando na resistência à insulina. Nesse sentido, o silenciamento da PHLPP1 em hipotálamo de ratos obesos pode atuar diretamente na regulação da Akt, resistência à insulina e no balanço energético.

Palavras-chave: Insulina-Hipotálamo-Obesidade

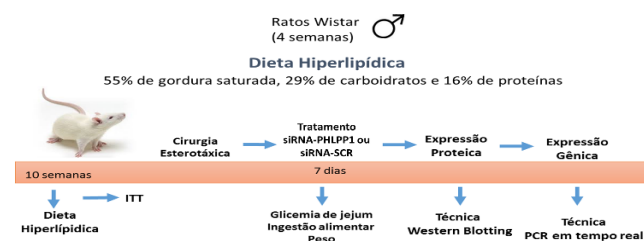
Introdução

A obesidade resulta do desequilíbrio entre a ingestão alimentar e o gasto energético, cuja homeostase é realizada por neurônios hipotalâmicos. A insulina é um dos principais hormônios que regulam a homeostase energética e age através de uma cascata de sinalização intracelular que depende da ativação de várias proteínas, como a Akt. Nossa hipótese é que a fosfatase PHLPP1 possa inativar a atividade da Akt, através da desfosforilação em resíduos serina 473, desregulando dessa forma, o sinal do controle da fome regulado pelo hipotálamo.

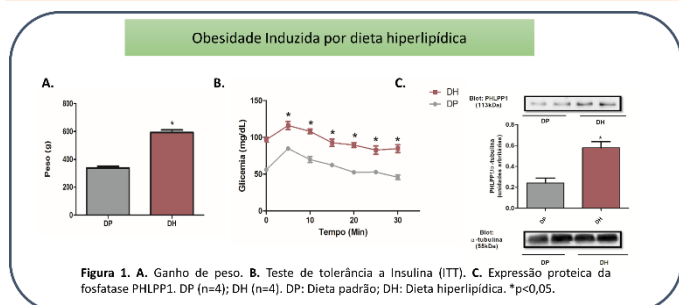


Dessa maneira, os objetivos dos estudos consistem em investigar a expressão proteica da PHLPP1 no hipotálamo de ratos obesos, posteriormente investigar se o silenciamento da PHLPP1, através de um *small interference RNA* (siRNA), em hipotálamo de ratos obesos melhora os efeitos anorexigênicos da insulina, sua sinalização e induz a redução da adiposidade.

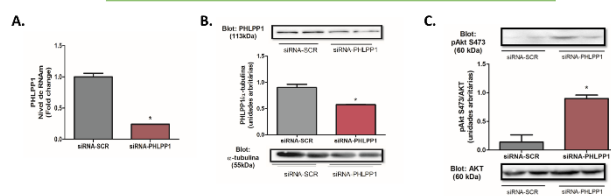
Metodologia



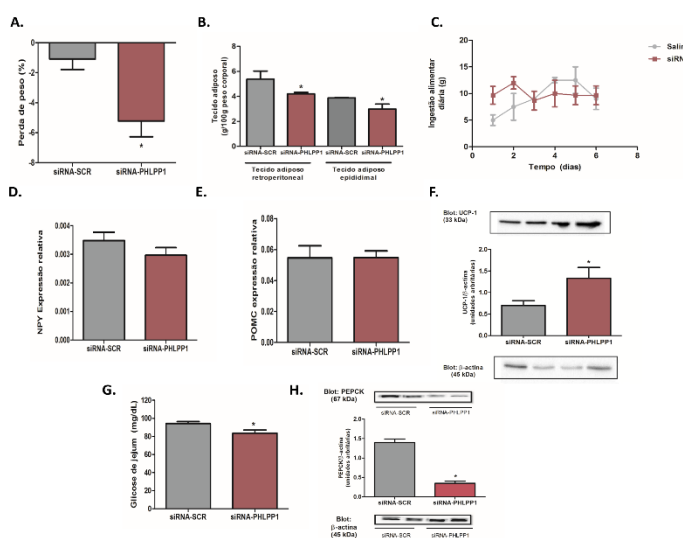
Resultados e Discussão



Silenciamento da fosfatase PHLPP1 através de um siRNA



Alterações fisiológicas após o silenciamento da PHLPP1



Conclusão

O silenciamento da fosfatase PHLPP1 em hipotálamo de animais induzidos a dieta hiperlipídica pode reverter os efeitos anorexigênicos da insulina, favorecendo a perda de peso e de gordura corporal.

¹CHEN, Bo et al. PHLPP1 gene deletion protects the brain from ischemic injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, v. 33, n. 2, p. 196-204, 2013.

²NEWTON, Alexandra C.; TROTMAN, Lloyd C. Turning off AKT: PHLPP as a drug target. *Annual review of pharmacology and toxicology*, v. 54, p. 537, 2014.