

Mutação no TLR4 protege a função neurovascular e o declínio cognitivo em camundongos alimentados com dieta rica em gordura

<https://espacoalexandria.ufrj.br/category/artigos>

Publicado em 27 de março de 2023.

Estudos que buscam determinar um mecanismo que associa a patogênese da obesidade à resistência à insulina e diabetes têm revelado uma associação entre o excesso de nutrientes e a ativação do sistema imunológico inato. Esta pesquisa investiga o papel do receptor TLR4 na microcirculação cerebral e no desempenho cognitivo de camundongos com síndrome metabólica induzida por dieta rica em gordura (HFD).

TLR4 mutation protects neurovascular function and cognitive decline in high-fat diet-fed mice. Nathalie Obadia, Giulia Andrade, Marina Leardini-Tristão, Letícia Albuquerque, Celina Garcia, Flavia Lima, Júlio Daleprane, Hugo Castro-Faria-Neto, Eduardo Tibiriçá, Vanessa Estado. *Journal of Neuroinflammation*, v. 19, p. 104, 2022.

Resenha:

A síndrome metabólica (SM) é definida como uma combinação de fatores de risco que culminam em diversas consequências, como por exemplo, diabetes mellitus tipo 2, doença cardiovascular e doenças neurodegenerativas. Ao menos três fatores de risco estão associados à SM: obesidade juntamente com hiperglicemia, hipertensão arterial e dislipidemia, geralmente associadas à hiperinsulinemia e resistência à insulina. Os receptores Toll-like (TLR) são proteínas transmembranas responsáveis pela detecção da invasão do organismo por patógenos. O excesso de nutrição é um estímulo ambiental que pode ativar o TLR e suas vias para mediar o desenvolvimento de distúrbios relacionados à síndrome do metabolismo. Existem indicadores de que a combinação do ganho de peso e hipertensão podem prejudicar o desempenho em vários domínios cognitivos. Ademais, o diabetes mellitus tipo 2 constitui um grave fator de risco para declínio intelectual e doença de Alzheimer e gera problemas de memória nos indivíduos. Além disso, pode-se destacar estudos e pesquisas em animais que demonstram que uma dieta hipercalórica prejudica a estrutura e a função do hipocampo e do córtex (regiões críticas do cérebro para o aprendizado e a memória). O principal fator que confere um risco de declínio cognitivo em obesos e indivíduos hiperglicêmicos é a neuroinflamação de baixo grau.

A unidade neurovascular (UNV), constituída por neurônios, interneurônios, astrócitos e lâmina basal é coberta por células musculares lisas, pericitos, células endoteliais e matriz extracelular, permitindo “cross-talk” entre os neurônios e microcirculação. Foi demonstrado que mudanças na UNV leva à disfunção e danos cerebrais, e existe um grande interesse em explorar a contribuição potencial da disfunção neurovascular para a neurodegeneração. No entanto, a ligação entre as mudanças nos componentes da unidade neurovascular e no

declínio intelectual em modelos experimentais de obesos ainda não são totalmente compreendidos. Nessa pesquisa, os autores investigaram o papel do TLR4 na microcirculação cerebral e no desempenho cognitivo de camundongos com SM induzida por dieta. Os objetivos do estudo foram determinar se camundongos sem TLR4 funcional podem ser protegidos contra distúrbios cerebrais microvasculares durante a síndrome metabólica induzida por dieta rica em gordura (HFD) e identificar os componentes UNV subjacentes, como astrócitos, vasos sanguíneos, neurônios e microglia, que foram alterados durante a SM induzida por HFD.

Os resultados obtidos no experimento demonstraram que o modelo da síndrome metabólica (SM) induzida por HFD leva a alterações do metabolismo, hemodinâmicas e microcirculatória, aumentando a adesão leucocitária nas vênulas pós-capilares, disfunção e menor cobertura de astrócitos nos vasos sanguíneos, que estão diretamente relacionados à deficiência intelectual e inflamação. O mesmo modelo de SM reproduzido em camundongos deficientes para TLR4, devido a uma mutação genética, não gera tais mudanças. Além disso, a comparação de camundongos selvagens alimentados com uma dieta HFD e com dieta normolipídica revelou distinções na inflamação da microcirculação cerebral, possivelmente relacionadas à menor ativação de TLR4.

A partir dos resultados, concluiu-se que TLR4 está envolvido na disfunção microvascular e neuroinflamação associada à síndrome metabólica induzida por HFD e possivelmente tem relação com o desenvolvimento do declínio cognitivo.

Você pode ler o artigo “TLR4 mutation protects neurovascular function and cognitive decline in high-fat diet-fed mice” em:

<https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-022-02465-3>

Referência Bibliográfica:

OBADIA, Nathalie *et al.* TLR4 mutation protects neurovascular function and cognitive decline in high-fat diet-fed mice. **Journal of Neuroinflammation**, v. 19, p. 104, 2022.

Por Ana Beatriz Costa Ferreira
Graduanda do curso de Farmácia da UFRJ