

**RENÉE DE NAZARÉ OLIVEIRA DA SILVA**

**EFEITO PROTETOR DO BAÇO CONTRA A RESPOSTA INFLAMATÓRIA  
DO TECIDO ADIPOSEO PERIVASCULAR DO LEITO MESENTÉRICO DE  
CAMUNDONOGOS OBESOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutora em Ciências.

Versão Corrigida

São Paulo

2018

## RESUMO

SILVA, R.N.O. **Efeito protetor do baço contra a resposta inflamatória do tecido adiposo perivascular do leito mesentérico de camundongos obesos.** 2018. 95 f. Tese (Doutorado em Farmacologia) - Instituto de Ciências Biomédicas. Universidade de São Paulo. São Paulo, 2018.

Na obesidade ocorre hipertrofia dos adipócitos e inflamação do tecido adiposo visceral. O tecido adiposo perivascular (PVAT) circunda a maioria dos vasos sanguíneos. Assim como outros depósitos, o PVAT também é propenso à inflamação. A proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) está presente no PVAT e está relacionada com a redução da inflamação nesse tecido. O baço é um órgão linfóide e é um importante regulador do sistema imunológico. Dessa maneira, o objetivo do presente estudo foi avaliar a participação do baço na resposta inflamatória do PVAT do leito mesentérico e o possível envolvimento da AMPK nos camundongos obesos. Para isso, camundongos machos C57BL/6 de 4 semanas de idade foram submetidos à esplenectomia (SPX) ou à cirurgia fictícia (SHAM) e passaram a ser alimentados com ração padrão (CT-controle) ou ração hiperlipídica (OB-obeso) durante 16 semanas. O baço e o PVAT do leito mesentérico foram utilizados para analisar: o conteúdo proteico de citocinas, imunofenotipagem de leucócitos, expressão de AMPK e pAMPK<sup>thr172</sup> e quimiotaxia de células de baço para PVAT. A expressão do mRNA da adiponectina foi avaliada no PVAT mesentérico. Baços de camundongos selvagens (WT) e com deleção genética da AMPKa1 (KO) alimentados com dieta CT ou HF foram utilizados para avaliar a expressão de mRNA de citocinas e imunofluorescência para detecção de linfócitos totais. O baço de camundongos obesos apresentou aumento no conteúdo de TNF- $\alpha$ , diminuição no conteúdo de IL-10 e população similar de células imunológicas e fosforilação da AMPK. O PVAT mesentérico de OB-SHAM mostrou reduzido conteúdo de citocinas pró-inflamatórias, inalterada área de adipócitos, fosforilação de AMPK, células T e macrófagos M1 e redução de células B e macrófagos M2. Por outro lado, o PVAT mesentérico de SPX-OB mostrou hipertrofia de adipócitos, redução da fosforilação de AMPK, aumento de citocinas pró-inflamatórias, redução de células B e macrófagos M2 e aumento de macrófagos M1. No entanto, a resposta dos leucócitos migratórios do baço para o PVAT foi reduzida nos grupos OB-SHAM e OB-SPX. O baço de camundongos AMPK KO mostrou um perfil inflamatório diminuído. Em conclusão, nossos dados indicam que a associação da atividade da AMPK e a inflamação é diferente no PVAT do leito mesentérico e no baço de camundongos obesos. O baço e a AMPK expressão no PVAT podem proteger esse tecido contra os danos promovidos pela dieta hiperlipídica.

**Palavras-chave:** Tecido adiposo perivascular, baço, dieta hiperlipídica, AMPK

## Abstract

SILVA, R. N.O. **Spleen protective effect against the inflammatory response of perivascular adipose tissue from bed mesenteric of obese mice.** 2018. 95 p. Ph.D.thesis (Pharmacology) – Instituto de Ciências Biomédicas. Universidade de São Paulo. São Paulo. 2018.

Adipocyte hypertrophy and inflammation in the visceral adipose tissue are observed in obesity. The perivascular adipose tissue (PVAT) surrounds blood vessels and exerts paracrine action on the vasculature. The enzyme AMP-activated protein kinase (AMPK) appears reduce inflammation. Spleen is the largest lymphoid organ and it is an important regulator of the immune system. In this study, we investigated the influence of the spleen on the inflammatory profile of mesenteric PVAT in obese mice and whether AMPK would protect from effects promoted by high fat diet. To test this hypothesis C57BL/6 male mice were either splenectomized (SPX) or sham operated (SHAM) and received either control (CT) or high fat diet (HF, OB). Spleen and mesenteric PVAT were used to analyse: protein content of cytokines, immunophenotyping of leukocyte, AMPK and pAMPK<sup>thr172</sup> expression and spleen cell chemotaxis for PVAT. Expression of adiponectin mRNA was evaluated in mesenteric PVAT. Spleens from wild type (WT) and AMPKa1 knockout (KO) mice fed CT or HF diet were used for expression of mRNA of cytokines and immunofluorescence for detection leukocyte. Spleen of obese mice showed increase in TNF- $\alpha$  content, decrease in IL-10 content and similar population of immune cells and AMPK phosphorylation. Mesenteric PVAT from OB-SHAM showed reduced proinflammatory cytokine content, unchanged adipocyte area and AMPK phosphorylation, T cells and M1 macrophages, and reduced B cells and M2 macrophages. On the other hand, mesenteric PVAT from SPX-OB showed adipocyte hypertrophy, reduced AMPK phosphorylation, increased proinflammatory cytokines, reduced B cells and M2 macrophages and increased M1 macrophage. However, migratory leukocyte response from spleen to PVAT was reduced in both OB-SHAM and OB-SPX groups. Spleen from AMPK KO mice showed a decreased inflammatory profile. In conclusion, ours results showed the association between AMPK activity and inflammation is different in mesenteric PVAT and spleen of obese mice. The spleen and AMPK expressed in the mesenteric PVAT may protect this tissue against deleterious effects promoted by HFD.

**Keywords:** Perivascular adipose tissue, spleen, high fat diet, AMPK

## 1. INTRODUÇÃO

A obesidade pode ser considerada a “Nova Síndrome do Mundo”, isso porque o número de indivíduos obesos, independente de classe social e/ou idade, cresce a cada ano (NAMMI et al., 2004). Segundo a Organização Mundial da Saúde, 1,9 bilhões de adultos, 39% da população mundial, encontra-se com excesso de peso. Destes, 11%, ou seja, 600 milhões, são obesos (OMS, 2015). No Brasil, 40% da população foi classificada com sobrepeso (OMS, 2011). Estima-se que no ano de 2025 haja 2,3 bilhões de pessoas no mundo acima do peso e, destas, 700 milhões serão classificadas como obesas. Em vista disso, a obesidade é considerada uma epidemia global (OMS, 2014).

Um dos parâmetros utilizados para classificar o sobrepeso e a obesidade é o índice de massa corporal (IMC). Para tanto, calcula-se a razão entre a massa corporal do indivíduo (kg) pela altura do mesmo ao quadrado ( $m^2$ ). Os valores de IMC para a classificação do peso de um indivíduo são descritos na Tabela 1 (RASOULI et al., 2007; JAMES, 2008; OMS, 2015;).

**Tabela 1-** Classificação do índice de massa corpórea (IMC) (OMS,2015).

<b>Classificação</b>	<b>IMC</b>
<b>Normal</b>	18,5-24,9
<b>Sobrepeso</b>	25,0-29,9
<b>Obesidade classe I</b>	30,0-34,9
<b>Obesidade classe II</b>	35,0-39,9
<b>Obesidade classe III ou Obesidade mórbida</b>	Acima de 40

A obesidade é definida pelo acúmulo anormal excessivo de tecido adiposo (OMS, 2015), seu desenvolvimento é atribuído a um desequilíbrio, de origem multifatorial, entre o consumo e o gasto energético, podendo estar mais associado a fatores comportamentais, tais como sedentarismo e/ou ingestão excessiva de alimentos com alto teor de gorduras e carboidratos, do que propriamente a alterações genéticas (BLOOR e SYMONDS, 2014). É importante ressaltar, ainda, que a localização do acúmulo de tecido adiposo deve ser considerada para avaliar a obesidade e, nesse sentido, a razão

cintura/quadril e a circunferência abdominal são medidas essenciais, pois avaliam o acúmulo visceral de gordura (ZRAIKA et al., 2002; WANG et al., 2008).

O sobrepeso e a obesidade são fatores de risco para o desenvolvimento de diversas doenças, tais como diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias, doenças cardiovasculares, apneia do sono e câncer (como, por exemplo, o de mama) (LEAL e MAFRA, 2013). No entanto, o mecanismo pelo qual o acúmulo do tecido adiposo está relacionado com essas doenças ainda não foi completamente compreendido.

Por muitos anos o tecido adiposo foi considerado apenas como um reservatório enérgico (FLIER et al., 1987), entretanto sabe-se que esse tecido participa também do metabolismo dos esteroides sexuais, da manutenção da temperatura corpórea, da regulação hormonal e da proteção mecânica visceral (FONSECA et al., 2006 e OUCHI et al., 2011). Em 1994, Zhang e colaboradores mudaram o paradigma do tecido adiposo ao descreverem que o mesmo secretava e sintetizava a leptina; a partir de então diversas substâncias bioativas, chamadas de adipocinas, foram descritas, conferindo a esse tecido funções endócrinas.

A primeira adipocina a ser descrita foi a leptina, que atua no sistema nervoso central inibindo a formação de neuropeptídeos relacionados com o apetite, como o neuropeptídeo Y; e também através do aumento da expressão de neuropeptídeos anorexígenos, como o hormônio estimulante de  $\alpha$ -melanócito ( $\alpha$ -MSH) e o hormônio liberador de corticotropina (CRH) (ZHANG et al, 1994, NEGRÃO et al., 2000, WILDING, 2001).

Existe uma grande variedade de adipocinas presentes no tecido adiposo, em termos de estrutura e função (TRAYHURN, 2005), que podem ter ação local de forma parácrina e autócrina, bem como sistemicamente, de forma endócrina (GAO, 2006, KERSHAW e FLIER,2004). Esse grupo inclui, além da leptina, citocinas clássicas (TNF- $\alpha$  e IL-6), fatores de crescimento (fator de transformação de crescimento), proteínas do sistema do complemento alternativo (adipsina), proteínas envolvidas na homeostasia (inibidor do ativador de plasminogênio-1), na regulação da pressão arterial (angiotensinogênio), no

metabolismo de lipídeos (proteína de transferência de éster de colesterol e proteína carreadora do retinol), na homeostase da glicose (adiponectina) e na angiogênese (fator de crescimento endotelial vascular); bem como as proteínas de fase aguda (proteína C-reativa - PCR) e de resposta ao estresse (haptoglobina, metalotioneína) (TRAYHURN, 2005).

O tecido adiposo é composto por adipócitos, classificados em três tipos: marrom, bege e branco (PFEIFER e HOFFMANN, 2015, GUSTAFSON et al., 2010; MAENHAUT et al., 2011). Além dos adipócitos, é formado também por pré-adipócitos, células tronco mesenquimais, células vasculares, células neurais e células do sistema imunológico, como monócitos, linfócitos e macrófagos residentes, todas elas contribuindo para a secreção de adipocinas que atuam em vários órgãos e sistemas, influenciando e modulando suas funções, como, por exemplo, o fígado, o músculo esquelético e o sistema cardiovascular (GUSTAFSON et al., 2010; MAENHAUT et al., 2011).

O tecido adiposo marrom é composto por adipócitos marrons, os quais possuem várias vesículas lipídicas, tornando-os multiloculares; com um grande número de mitocôndrias, possuem alta expressão da proteína desacopladora-1 (UCP-1) e são amplamente vascularizados. A ativação da UCP-1 dissipa o gradiente de elétrons para a síntese de ATP, o que estimula a atividade da cadeia respiratória e, ao utilizar nutrientes disponíveis, resulta na geração de calor (termogênese) (BOLUS e HASTY, 2018, IKEOZA et al., 2010). Esse tipo de tecido encontra-se principalmente, em recém-nascidos e crianças, nas regiões cervicais (FONSECA et al., 2006), em adultos na região supraclavicular e em roedores na região interscapular (BOLUS e HASTY, 2018).

O tecido adiposo branco é composto por adipócitos brancos, que contém uma única gota lipídica, tornando-os uniloculares; armazenam energia na forma de triglicerídeos e participam da regulação do balanço energético mediante ao processo de lipogênese e lipólise (BLOOR e SYMONDS, 2004), além disso, possuem alta capacidade de secretar adipocinas, conferindo a este tecido função endócrina (VÁZQUEZ-VELA et al., 2008, BOLUS e HASTY, 2018). Em humanos, o tecido adiposo branco é amplamente distribuído em dois depósitos de gordura: o depósito subcutâneo e o visceral, localizados

especificamente nas áreas retroperitoneal, mesentérica e omental; adicionalmente, esse tecido está presente também em depósitos menores que circundam o coração, os vasos sanguíneos e os rins, chamados de depósitos epi/pericárdio, perivascular e perirenal, respectivamente. Roedores, além desses depósitos, possuem também depósito gonadal (BLOOR e SYMONDS, 2004, BOLUS e HASTY, 2018).

O adipócito bege possui características morfológicas de adipócitos brancos, como armazenamento de lipídeos, e de adipócitos marrons, como a expressão da proteína UCP-1 (WALDÉN et al., 2011). Pode originar-se da transdiferenciação dos adipócitos brancos ou por meio da diferenciação e maturação de células precursoras, sendo sua origem embrionária diferente da demais (BOLUS e HASTY, 2018). Estímulos, tais como a exposição prolongada ao frio ou a fármacos, como os agonistas beta-adrenérgicos e PPAR- $\gamma$  (CHEN et al., 2016), estimulam o desenvolvimento de adipócitos bege nos depósitos de tecido adiposo branco, processo chamado de “browning”. Em roedores, os adipócitos beges encontram-se principalmente na região inguinal (BLOOR e SYMONDS, 2004, BOLUS e HASTY, 2018).

Outro tipo de tecido adiposo, o tecido adiposo perivascular (PVAT), circunda os vasos sanguíneos, com exceção da microcirculação e do leito cerebral, especificamente ao redor da camada adventícia – camada mais externa do vaso sanguíneo –, não existindo uma barreira anatômica que os separe (RAJSHEKE et al., 2011, HUANG et al, 2018, MEIJER et al., 2011). Acreditava-se que este tecido era apenas um componente estrutural, cuja função seria fornecer proteção mecânica aos vasos sanguíneos durante a contração dos tecidos próximos (BROWN et a., 2014), entretanto sabemos que além do papel estrutural, o PVAT desempenha muitos outros papéis na função vascular, pois secreta adipocinas metabolicamente ativas, conferindo a esse tecido funções endócrinas e parácrinas.

O PVAT é composto por células-troncos, pré-adipócitos, fibroblastos, mastócitos e inervação (ERINGA et al., 2012; MEIJER et al., 2011 CALABRO e YEH, 2007). Dependendo de sua localização, sua estrutura e composição são diferentes (VOORDE et al., 2014): o PVAT da aorta torácica, por exemplo, é semelhante ao tecido adiposo marrom, com adipócitos multiloculares, grande

número de mitocôndrias e expressão da UCP-1 (CHATTERJEE et al., 2009; FITZGIBBONS et al., 2011), enquanto o PVAT das artérias coronarianas, mesentéricas e aorta abdominal se assemelha ao tecido adiposo branco, com células uniloculares, menor vascularização e presença de células imunológicas, como macrófagos (SZASZ e WEBB, 2012, GUZIK et al., 2013).

Embora apresente semelhanças com os demais depósitos, o PVAT parece ter origem embrionária distinta. A deleção condicionada do PPAR $\gamma$  em células que expressam SM22 $\alpha$ 1 impede o desenvolvimento de PVAT no leito mesentérico e na região aórtica, mas sem interferir no desenvolvimento dos depósitos interscapular, gonadal, inguinal, subcutâneo e periepididimal em camundongos (CHANG et al., 2012). A ausência de desenvolvimento do PVAT pode ser explicada pelo fato de o gene SM22 $\alpha$ 1, expresso em células do músculo liso vascular no início do desenvolvimento, ser expresso de maneira transitória em células precursoras de PVAT ou o PVAT e as células do músculo liso vascular compartilharem do mesmo precursor (BROWN et al., 2014). Em conjunto, os dados sugerem que a origem embrionária do PVAT é distinta dos demais depósitos.

Até o ano 1991, acreditava-se que o PVAT não exercia nenhuma função sob a vasculatura, por isso eram removidos para os estudos relacionados à função vascular. Porém Soltis e Casis (1991) demonstraram que o PVAT possuía ação anticontrátil sobre a resposta vasoconstritora à noradrenalina em anéis de aorta torácica de ratos Wistar. A partir de então, outros estudos descreveram que o efeito anticontrátil do PVAT pode ocorrer por meio da liberação de diversas substâncias vasoativas, como fator relaxante derivado do PVAT (FRDP), a angiotensina (1-7), adiponectina, peróxido de hidrogênio, leptina e óxido nítrico (NO) (FERNÁNDEZ-ALFONSO et al., 2013, GOLLASH e DUBROVSKA, 2004).

Diante do fato que componentes secretados pelo PVAT poderiam exercer ação nas células do músculo liso vascular, estudos buscaram compreender a função do PVAT em diversas doenças. Foi demonstrado, em modelos animais, que a obesidade induzida por dieta promove a perda do efeito anticontrátil (GUZIK et al., 2007; MA et al., 2010; GAO et al., 2007). Diversos fatores podem contribuir para a perda do efeito anticontrátil do PVAT,



como redução da NO sintase endotelial (eNOS) e da AMPK (MA et al., 2010; MEIJER et al., 2013). Em nosso laboratório, foi demonstrado que a obesidade, induzida por dieta hiperlipídica por 16 semanas, inibe a ação anticontrátil do PVAT em artérias de resistência do leito mesentérico, corrigida pelo tratamento com antagonista do receptor AT1 e aumento da eNOS (HASHIMOTO, 2016).

Além de fatores vasodilatadores, citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-18 e MCP-1), angiotensina II e ânion superóxido também são produzidos pelo PVAT (MAENHAUT e VAN De VOORDE, 2011, MIAO e LI, 2012, SCHROETE et al., 2013, da COSTA et al., 2018), de maneira que, semelhantemente aos demais depósitos, estresse oxidativo (KETONEN et al., 2010; REBOLLEDO et al., 2010; Gil-ORTEGA et al., 2014; MARCHESI et al., 2009), hipóxia e inflamação (GREENSTEIN et al., 2009) também podem ser observados no PVAT. Cartterjee et al. (2009) demonstraram que os adipócitos brancos presentes no PVAT do leito coronariano de humanos secretam mais quimiocinas (MCP-1 e IL-8) e citocina pró-inflamatória (IL-6) e menor infiltração de linfócitos T comparados aos depósitos de tecido adiposo subcutâneo e visceral (CARTTERJEE et al., 2009). Em outro leito vascular – aorta abdominal –, foi observado aumento na produção de IL-8 e de MCP-1 em indivíduos obesos, este aumento foi relacionado com a infiltração de leucócitos neste tecido, levando a um estado pró-inflamatório (HENRICHOT et al., 2005). Em modelos animais, Police e colaboradores (2009) observaram que camundongos obesos induzidos por dieta hiperlipídica apresentam maior liberação e expressão de MCP-1 e de seu receptor, o CCR2, em tecido adiposo periaórtico da aorta abdominal, cujo fenótipo é de tecido adiposo branco. No entanto, o PVAT de aorta torácica de camundongos alimentados com dieta hiperlipídica apresenta reduzida infiltração de macrófagos em relação ao PVAT da aorta abdominal (FITZGIBBONS et al., 2011).

A inflamação do PVAT pode estar associada à perda da função anticontrátil. Aouqi e colaboradores (2014) constataram que a perda da função anticontrátil do PVAT do leito mesentérico ocorreu apenas quando houve infiltração de células inflamatórias e aumento da expressão de genes de citocinas pró-inflamatórias. Almabrouk e colaboradores (2018) apontaram que a proteína AMPK pode ser o elo entre a perda da função anticontrátil e a

inflamação do PVAT em camundongos obesos. Esses autores mostraram que camundongos deficientes de AMPK $\alpha$ 1 não obesos apresentaram perda da função anticontrátil e infiltração de células inflamatórias no PVAT, de maneira similar aos camundongos obesos, que também apresentaram reduzida ativação da AMPK.

A proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) é uma proteína heterotrimétrica que consiste em uma subunidade  $\alpha$  catalítica e subunidades  $\beta$  e  $\gamma$  regulatórias. Em mamíferos existem múltiplas isoformas de cada subunidade ( $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2,  $\beta$ 1,  $\beta$ 2,  $\gamma$ 1,  $\gamma$ 2 e  $\gamma$ 3), as quais são codificadas por diferentes genes e diferentemente expressas em vários tecidos (HARDIE, 2003). Sua ativação baseia-se no envolvimento da ligação da AMP à subunidade  $\gamma$ , o que induz uma mudança conformacional no complexo AMPK, que alostericamente ativa a subunidade  $\alpha$  catalítica, pelo aumento da fosforilação do resíduo Treonina 172 (Thr<sup>172</sup>), promovido por uma quinase reguladora da AMPK (AMPKK) (HAWLEY et al., 1996; HARDIE, 2003).

A AMPK é um sensor da energia intracelular e regula o metabolismo de glicose e lipídeos (HARDIE, 2011). Essa proteína é ativada por aumento intracelular da razão AMP/ATP (adenosina monofosfato/adenosina trifosfato) em resposta ao estresse metabólico, levando à inibição de vias anabólicas que consomem ATP – como o da síntese proteica, de colesterol e de triglicerídeos –, e à estimulação de vias catabólicas que produzem ATP, como, por exemplo, oxidação de ácidos graxos e captação de glicose e glicólise (HARDIE, 2011). No sistema vascular, a AMPK é essencial para a manutenção da função e estrutura vascular, podendo proteger contra os danos acometidos pela obesidade e por doenças cardiovasculares (ALMABROUK et al., 2018, NAGATA e HIRATA, 2010; EWART e KENNDY, 2011).

Além de seu papel regulatório no metabolismo, a AMPK inibe a resposta inflamatória. Nos adipócitos, a AMPK reduz a secreção de IL-6, IL-8 e MCP-1 (LIHN et al., 2008, MORITA et al., 2018). Camundongos obesos deficientes de AMPK $\beta$ 1 apresentam aumento das adipocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$ , MCP-1 e leptina no sangue periférico e aumento de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  no tecido adiposo periepididimal (GALIC et al., 2011). Nos macrófagos, a AMPK reduz a secreção das citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 (YANG et al., 2010),

aumenta a produção da citocina anti-inflamatória IL-10 (SAG et al., 2008, GALIC et al., 2011) e promove polarização para o fenótipo anti-inflamatório M2 (SAG et al., 2008). A expressão proteica da AMPK foi reduzida em macrófagos e células T isolados do baço em um modelo de encefalomielite autoimune; a indução desse modelo em camundongos com deleção da AMPK $\alpha$ 1 promoveu uma doença mais severa, aumentada produção de citocinas pró-inflamatórias em células do baço e maior infiltração dessas células no sistema nervoso central (NATH et al., 2009). Ainda, a ativação da AMPK com AICAR ou metformina impediu a mobilização de monócitos da medula óssea para a circulação e reduziu o número de leucócitos no baço, resultando em reduzida infiltração de macrófagos na placa aterosclerótica de camundongos com deleção de ApoE alimentados com dieta ocidental (WANG et al., 2017).

A mobilização de células imunológicas para a circulação responde ativamente aos estímulos inflamatórios e imunológicos (TROTIER et al., 2012). O baço é o maior órgão linfóide secundário e importante origem das células imunológicas recrutadas por estímulos inflamatórios; o mesmo é envolvido por uma cápsula elástica e fibrosa com trabéculas emergentes voltadas para o parênquima interno, garantindo a estabilidade e a manutenção de uma estrutura bem organizada (TARANTINO et al., 2011, CEST, 2006). As arteríolas centrais partem do ramo da artéria esplênica nas trabéculas para posteriormente mergulhar na área de polpa branca, que é constituída bainha perivascular de linfócitos T, circundada por folículo de linfócito B e uma zona marginal, que faz interface com a polpa vermelha, constituída por linfócitos B e macrófagos. Neste ponto, o sangue flui através da zona marginal que circunda a polpa branca em direção à área da polpa vermelha, onde o sangue é direcionado para os seios venosos (Figura 1); então o sangue flui novamente através da trabécula e é transportado para a veia esplênica. A polpa vermelha esplênica supervisiona o processo de filtração do sangue, no qual macrófagos residentes fagocitam eritrócitos antigos, ativam a resposta à infiltração bacteriana e permitem a reciclagem de ferro (TARANTINO et al., 2011).

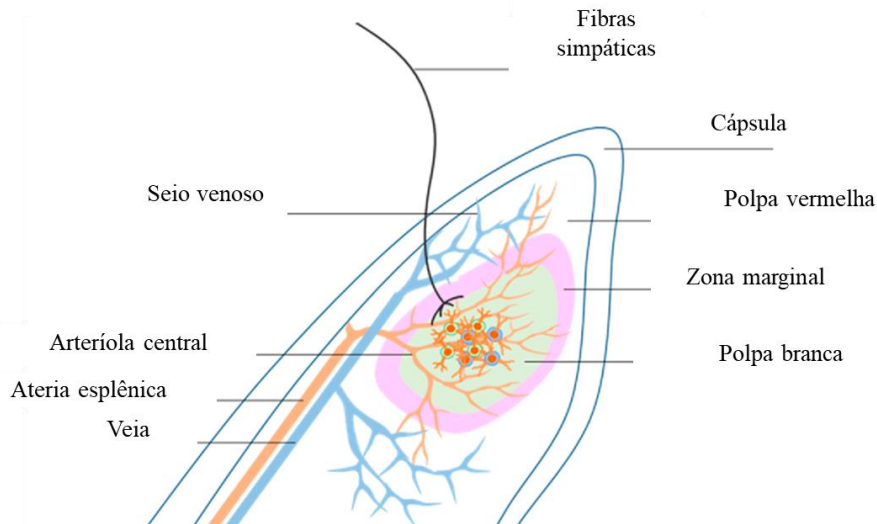


Figura 1: Descrição esquemática da organização arquitetônica de áreas esplênicas contendo várias células imunológicas: Polpa Branca (PB) e Polpa Vermelha (PV) com fibras nervosas simpáticas que inervam as Zonas Marginais (MZ) (modificado a partir: TARANTINO et al., 2011).

Inúmeros estudos mostram uma relação entre o sistema imunológico e doenças cardiovasculares, e o baço pode ter uma participação importante. Swirski *et al.* (2009) demonstraram que monócitos não diferenciados residem no baço em número maior do que na medula óssea. Em resposta à injúria isquêmica no miocárdio, ocorre mobilização em massa dos monócitos do baço, que se acumulam na área isquêmica para auxiliar no processo de reparação (SWIRSKI et al., 2009). O estímulo hipertensivo (infusão de angiotensina II por 28 dias) promove descarga simpática no baço e mobilização das células T para os vasos sanguíneos e rins, que representam locais alvos para os danos da elevação da pressão arterial (CARNEVALE et al., 2016).

O baço também pode ter uma participação na inflamação observada na obesidade, mas o seu papel ainda não está estabelecido. No início da dieta hiperlipídica há recrutamento de células B derivadas desse órgão, produtoras de citocina anti-inflamatória IL-10, para o tecido adiposo visceral, mas com a expansão desse tecido a demanda dessas células B é superior ao recrutamento, que pode resultar em inflamação (WU et al., 2014). Por outro lado, Gotoh e colaboradores (2012, a) demonstraram que no baço de camundongos obesos induzidos por dieta hiperlipídica há menor produção de células B (B220<sup>+</sup>) e, conseqüentemente, menor síntese de citocina anti-inflamatória IL-10. Ainda, Wang et al. (2013) demonstraram que células T

reguladoras estão em menor proporção no sangue periférico e no órgão em questão, resultando em maior concentração de citocinas pró-inflamatórias no sangue e no baço de camundongos obesos em relação ao grupo controle.

Tendo em vista que a obesidade promove infiltração de células imunológicas no tecido adiposo visceral, a origem embrionária do PVAT difere dos demais depósitos, o baço participa da mobilização de células imunológicas diante de um estímulo inflamatório e a AMPK atenua a resposta inflamatória; a hipótese do nosso trabalho consiste na concepção de que a dieta hiperlipídica por 16 semanas promoveria inflamação no PVAT do leito mesentérico, estando o baço participando desta resposta inflamatória e a sinalização via AMPK envolvida na proteção contra os impactos causados pela dieta hiperlipídica.

## 6. CONCLUSÃO

Nosso estudo revela que:

- Apesar da obesidade já ter sido estabelecida, 16 semanas de dieta hiperlipídica ainda não promove inflamação no PVAT do leito mesentérico;

- O PVAT é um depósito com características diferentes às do tecido adiposo periepididimal, pois os dois depósitos respondem diferentemente à dieta hiperlipídica, tanto em relação à inflamação quanto à morfologia;

- O baço, apesar de apresentar indícios de inflamação, é de suma importância para o controle dos danos causados pela dieta hiperlipídica, uma vez que a sua ausência promove inflamação no PVAT do leito mesentérico e exacerba a inflamação no tecido adiposo periepididimal.

- A relação da AMPK com a inflamação é diferente no PVAT e no baço, tendo um caráter anti-inflamatório no PVAT mesentérico e pró-inflamatório no órgão em questão.

## 7. REFERENCIAS

ADLER, B.J.; GREEN, D.E.; PAGNOTTI, G.M.; CHAN, M. E.; RUBIN, C.T. High Fat Diet Rapidly Suppresses B Lymphopoiesis by Disrupting the Supportive Capacity of the Bone Marrow Niche. **PLOS One**, March 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090639>>. Acesso em:02/05/2018

ALMABROUK, T.A.M; WHITE, A.D; UGUSMAN, A.B; SKIBA, D.S; KATWAN, O.J; ALGANGA, H.; GUZIK, T.J; TOUYZ, R.M; Salt, I.P; KENNEDY, S. High Fat Diet Attenuates the Anticontractile Activity of Aortic PVAT via a Mechanism Involving AMPK and Reduced Adiponectin Secretion. **Frontiers in Physiology**, Feb. 2018. Disponível em: < <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00051>>. Acesso em:28/05/2018

AOQUI, C.; CHMIELEWSKI, S.; SCHERER, E.; et al. Microvascular dysfunction in the course of metabolic syndrome induced by high-fat diet. **Cardiovascular Diabetology**, Feb. 2014. Disponível em: < <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-31>>. Acesso em: 28/05/2018

BELCHIOR, T.; PASCHOAL, V.A.; MAGDALON, J.; CHIMIN, P.; FARIAS, T.M.; CHAVES-FILHO, A.B.; GORJÃO, R.; ST-PIERRE, P.; MIYAMOTO, S.; KANG, J.X.; DESHAIES, Y.; MARETTE, A.; FESTUCCIA, W. Omega-3 fatty acids protect from diet-induced obesity, glucose intolerance, and adipose tissue inflammation through PPAR $\gamma$ -dependent and PPAR $\gamma$ -independent actions **Molecular Nutrition & Food Research**, May 2015. Disponível em: < <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400914>>. Acesso em: 28/05/2018

BLOOR, I.D.; SYMONDS, M.E. Sexual dimorphism in white and brown adipose tissue with obesity and inflammation. **Hormones and Behavior**, June 2014. Disponível em: < <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.02.007>>. Acesso em: 28/05/2018

BOLUS, W.R.; HASTY, A.H. Contributions of Innate Type 2 Inflammation to Adipose Function. **J. Lipid Research**, June 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1194/jlr.R085993>>. Acesso em: 28/05/2018

BROWN, N.K.; ZHOU, Z.; ZHANG, J.; et al. Perivascular adipose tissue in vascular function and disease: a review of current research and animal models. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, Aug. 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303029>>. Acesso em: 28/05/2018

CALABRO, P.; YEH, E.T. Obesity, inflammation, and vascular disease: The role of the adipose tissue as an endocrine organ. In: Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Diseases. **Subcellular Biochemistry**, vol. 42, 2007. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/1-4020-5688-5\\_3](https://doi.org/10.1007/1-4020-5688-5_3). Acesso em: 28/05/2018

Campfield, L.; Smith, F.; Guisez, Y.; Devos, R.; Burn, P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. **Science**, July 1995. Disponível em: <<https://doi.org/10.1126/science.7624778>>. Acesso em: 28/05/2018

CARNEVALE, D.; PERROTTA, M.; PALLANTE, F.; et al. A cholinergic-sympathetic pathway primes immunity in hypertension and mediates brain-to-spleen communication. **Nature Communications**, Sep. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/ncomms13035>>. Acesso em: 28/05/2018

CESTA, M.F. Normal structure, function, and histology of the spleen. **Toxicologic Pathology**, Aug. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/01926230600867743>>. Acesso em: 28/05/2018

CHANG, L.; VILLACORTA, L.; LI, R.; HAMBLIN, M.; XU, W.; DOU, C.; et al. Loss of perivascular adipose tissue on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma deletion in smooth muscle cells impairs intravascular thermoregulation and enhances atherosclerosis. **Circulation Research**, Aug. 2012. Disponível em:



<<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104489>>. Acesso em: 28/05/2018

CHATTERJEE, T.K; STOLL, L.L; DENNING, G.M; et al. Pro-inflammatory phenotype of perivascular adipocytes: influence of high fat feeding. **Circulation Research**, Feb. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.182998>>. Acesso em: 28/05/2018

CHEN, Y.; PAN, R.; PFEIFER, A. Fat tissues, the brite and the dark sides. **Pflügers Archiv: European Journal of Physiology**, Nov. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00424-016-1884-8>>. Acesso em: 28/05/2018

DE SOUZA, C.T.; ARAUJO, E.P.; BORDIN, S.; ASHIMINE, R.; ZOLLNER, R.L.; BOSCHERO, A.C.; SAAD, M.J.A.; VELLOSO, L.A. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. **Endocrinology**, Oct. 2005 .Disponível em: <<https://doi.org/10.1210/en.2004-1520>>. Acesso em: 28/05/2018

ERINGA, E.G; et al. Regulation of vascular function and insulin sensitivity by adipose tissue: focus on perivascular adipose tissue. **Microcirculation**, June 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/10739680701303584>>. Acesso em: 28/05/2018

FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, A., et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. **International Journal of Molecular Sciences**, May 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijms12053117>>. Acesso em: 28/05/2018

FITZGIBBONS, T.P; KOGAN, S.; AOUADI, M.; HENDRICKS, G.M; STRAUBHAAR. J.; CZECH, M.P. Similarity of mouse perivascular and brown adipose tissues and their resistance to diet-induced inflammation. **American**

**Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, Oct. 2011. Disponível em: < <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00376.2011>>. Acesso em: 28/05/2018

FLIER, J.S.; COOK, K.S.; USHER, P.; SPIEGELMAN, B.M. Severely impaired adiponin expression in genetic and acquired obesity. **Science**, July 1987. Disponível em: < <https://doi.org/10.1126/science.3299706>>. Acesso em: 28/05/2018

FONSECA-ALANIS, M.H; et al. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, Jan. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000200008>>. Acesso em: 28/05/2018

FUJISAKA, S.; USUI, I.; BUKHARI, A.; et al. Regulatory Mechanisms for Adipose Tissue M1 and M2 Macrophages in Diet-Induced Obese Mice. **American Diabetes Association**, Nov. 2009. Disponível em: < <https://doi.org/10.2337/db08-1475>>. Acesso em: 28/05/2018

GALIC, S.; FULLERTON, M.D; SCHERTZER, J.D; et al. Hematopoietic AMPK  $\beta$ 1 reduces mouse adipose tissue macrophage inflammation and insulin resistance in obesity. **The Journal of Clinical Investigation**, Nov. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1172/JCI58577>>. Acesso em: 28/05/2018

GALLOU-KABANI, C.; VIGÉ A.; GROSS M.S; et al. C57BL/6J and A/J Mice Fed a High- fat diet delineate components of metabolic syndrome. **Obesity**, Aug. 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/oby.2007.238>>. Acesso em: 28/05/2018

GAO Y.J; et al. Perivascular adipose tissue promotes vasoconstriction: the role of superoxide anion. **Cardiovascular Research**, July 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.03.013>>. Acesso em: 28/05/2018

GIL-ORTEGA, M.; CONDEZO-HOYOS, L.; GARCÍA-PRIETO, C. F.; ARRIBAS, S. M.; GONZÁLEZ, M. C.; ARANGUEZ, I.; et al. Imbalance between pro and anti-oxidant mechanisms in perivascular adipose tissue aggravates longterm high-fat diet-derived endothelial dysfunction. **PLOS One**, April 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095312>>. Acesso em: 28/05/2018

GOLLASH, M.; DUBROVSKA, G. Paracrine role for periadventitial adipose tissue in the regulation of arterial tone. **Trends in Pharmacological Sciences**, Dec. 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.10.005>>. Acesso em: 08/05/2018

GOTOH, K.; et al. A novel anti-inflammatory role for spleen-derived interleukin-10 in obesity-induced inflammation in white adipose tissue and liver. **Diabetes**. Aug. 2012. Disponível em: < <https://doi.org/10.2337/db11-1688>>. Acesso em: 08/05/2018

\_\_\_\_\_. A novel anti-inflammatory role for spleen-derived interleukin-10 in obesity-induced hypothalamic inflammation. **Journal of Neurochemistry**, Mar. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07617.x>>. Acesso em: 08/05/2018

\_\_\_\_\_. Spleen-derived Interleukin-10 Downregulates the Severity of High-fat Diet-Induced Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease. **PLOS One**, Dec. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053154>>. Acesso em: 08/05/2018

GREENSTEIN, A.S.; KHAVANDI, K.; WITHERS, S.B.; SONOYAMA, K.; CLANCY, O.; JEZIORSKA, M.; et al. Local inflammation and hypoxia abolish the protective. **Circulation Research**, Mar. 2009. Disponível em: <>. Acesso em: 18/04/2018

GUSTAFSON, B. Adipose Tissue, Inflammation and Atherosclerosis. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, April 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.5551/jat.3939>>. Acesso em: 18/04/2018

GUZIK, T.J., MARVAR, P.J., CZESNIKIEWICZ-GUZIK, M., KORBUT, R. Perivascular adipose tissue as a messenger of the brain-vessel axis: role in vascular inflammation and dysfunction. **Journal of physiology and pharmacology**, Dec. 2007. Disponível em: <[http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/12\\_07/pdf/591\\_12\\_07\\_article.pdf](http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/12_07/pdf/591_12_07_article.pdf)>. Acesso em: 18/04/2018

GUZIK, B.; SAGAN, A.; LUDEW, D.; MROWIECKI, W.; CHWAŁA, M.; BUJAK-GIZYCKA, B.; et al. Mechanisms of oxidative stress in human aortic aneurysms—association with clinical risk factors for atherosclerosis and disease severity. **International Journal of Cardiology**, Oct. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.278>>. Acesso em: 18/04/2018

HARDIE, D.G. Adenosine monophosphate-activated protein kinase: a central regulator of metabolism with roles in diabetes, cancer, and viral infection. **Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology**, Nov. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/sqb.2011.76.010819>>. Acesso em: 5/04/2018

HASHIMOTO, C.M. Tratamento crônico com losartana corrige a disfunção do tecido adiposo perivascular em camundongos obesos. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42136/tde-19012017-145956/pt-br.php>>. Acesso em: 5/04/2018

HAWLEY, S.A.; DAVISON M.; WOODS A.; DAVIES S.P.; BERI R.K.; CARLING D.; et al. Characterization of the AMP-activated protein kinase kinase from rat liver and identification of threonine 172 as the major site at which it phosphorylates AMP-activated protein kinase. **Journal of Biological Chemistry**, Nov. 1996. Disponível em: <<https://doi.org/10.1074/jbc.271.44.27879>>. Acesso em: 5/04/2018

HENRICHOT, E.; et al. Production of chemokines by perivascular adipose tissue: a role in the pathogenesis of atherosclerosis? **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, Dec. 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000188508.40052.35>>. Acesso em: 5/04/2018

HUANG, F.; LEZAMA, M.A.R.; ONTIVEROS, J.A.P; BRAVO, G.; VILLAFANA, S.; DEL-RIO-NAVARRO, B.E.; HONG, E. Effect of losartan on vascular function in fructose-fed rats: the role of perivascular adipose tissue. **Clinical and Experimental Hypertension**, Jan. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.3109/10641960902993129>>. Acesso em:

IKEOKA, D.; MADER, J.K.; PIEBER, T. Adiposo tissue, inflammation and cardiovascular disease. **Revista da Associação Médica Brasileira**, Jan. 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302010000100026>>. Acesso em: 5/04/2018

INADA, A.C. Avaliação dos Componentes do Sistema Renina-Angiotensina no Tecido Adiposo Perivascular de Camundongos Obesos Induzidos por Dieta Hiperlipídica. Disponível em: <[http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42136/tde-12082016-173130/publico/AlineCarlaInada\\_Mestrado\\_P.pdf](http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42136/tde-12082016-173130/publico/AlineCarlaInada_Mestrado_P.pdf)>. Acesso em: 16/05/2018

INOUE, M.; GOTOH, K.; SEIKE, M.; MASAKI, T.; HONDA, K.; KAKUMA, T.; YOSHIMATSU, H. Role of the spleen in the development of steatohepatitis in high-fat-diet-induced obese rats. **Experimental Biology and Medicine**, Apr. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1258/ebm.2011.011230>>. Acesso em: 16/05/2018

JØRGENSEN, S. B.; VIOLLET, B.; ANDREELLI, F.; FRØSIG, C.; BIRK, J. B.; SCHJERLING, P.; et al. Knockout of the  $\alpha 2$  but Not  $\alpha 1$  5'-AMP-activated protein kinase isoform abolishes 5-Aminoimidazole-4-carboxamide-1- $\beta$ -D-ribofuranoside but not contraction-induced glucose uptake in skeletal muscle.

**Journal of Biological Chemistry**, Jan. 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1074/jbc.M306205200>>. Acesso em: 16/05/2018

KETONEN, J.; SHI, J.; MARTONEN, E.; MERVAALA, E. Periadventitial adipose tissue promotes endothelial dysfunction via oxidative stress in diet-induced obese C57Bl/6 mice. **Circulation Research**, July 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1253/circj.CJ-09-0661>>. Acesso em: 16/05/2018

KOBAYASI R.; et al. Oxidative stress and inflammatory mediators contribute to endothelial dysfunction in high-fat diet-induced obesity in mice. **Journal of Hypertension**, Oct. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833ca68c>>. Acesso em: 16/05/2018

LEAL, V.O.; MAFRA, D. Adipokines in obesity. **Chinica Chimica Acta**, Apr. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.02.003>>. Acesso em: 16/05/2018

LEON, C.M.; BARBOSA, C.M.; JUSTO, G.Z.; BORELLI, P.; RESENDE, Jr, J.D.; DE OLIVEIRA, J.S.; et al. Requirement for PLCgamma2 in IL-3 and GM-CSF-stimulated MEK/ERK phosphorylation in murine and human hematopoietic stem/progenitor cells. **Journal of Cellular Physiology**, July 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/jcp.22507>>. Acesso em: 22/06/2018

LIHN, A.S.; PEDERSEN, S.B.; LUND, S.; RICHELSEN, B. The anti-diabetic AMPK activator AICAR reduces IL-6 and IL-8 in human adipose tissue and skeletal muscle cells. **Molecular and Cellular Endocrinology**, Sep. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.06.004>>. Acesso em: 22/06/2018

LIN, S.; THOMAS, T.C.; STORLIEN, L.H.; HUANG, X.F. Development of high fat diet-induced obesity and leptin resistance in C57Bl/6J mice. **International Journal of Obesity**, May 2000. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10849588>>. Acesso em: 22/06/2018

LUMENG, C.N.; DEL PROPOSTO, J.B.; WESTCOTT, D.J.; SALTIEL, A.R. Phenotypic switching of adipose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes. **Diabetes**, Dec. 2008. Disponível em: < <https://doi.org/10.2337/db08-0872>>. Acesso em: 22/06/2018

MA, L.; et al. Perivascular fat-mediated vascular dysfunction and remodeling through the AMPK/mTOR pathway in high-fat diet-induced obese rats. **Hypertension Research**, May 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/hr.2010.11>>. Acesso em: 22/06/2018

MAENHAUT, N.; VAN DE VOORDE, J. Regulation of vascular tone by adipocytes. **BMC Medicine**, March 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-25>>. Acesso em: 22/06/2018

MARCHESI, C.; EBRAHIMIAN, T.; ANGULO, O.; PARADIS, P.; SCHIFFRIN, E.L. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling and perivascular adipose oxidative stress and inflammation contribute to vascular dysfunction in a rodent model of metabolic syndrome. **Hypertension Research**, Dec. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138305>>. Acesso em: 22/06/2018

MIAO, C. Y.; LI, Z.Y. The role of perivascular adipose tissue in vascular smooth muscle cell growth. **British Journal of Pharmacology**, Feb. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01404.x>>. Acesso em: 22/06/2018

MORITA N.; HOSAKA T.; KITAHARA A.; et al. Novel Mechanisms Modulating Palmitate-Induced Inflammatory Factors in Hypertrophied 3T3-L1 Adipocytes by AMPK. **Journal of Diabetes Research**, Jan. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1155/2018/9256482>>. Acesso em: 22/06/2018

NAGATA, D., HIRATA, Y. The role of AMP-activated protein kinase in the cardiovascular system. **Hypertension Research**, Jan. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/hr.2009.187>>. Acesso em: 12/06/2018

NAMMI, S.; KOKA, S.; CHINNALA, K.M.; BOINI, K.M. Obesity: An overview on its current perspectives and treatment options. **Nutrition Journal**, Apr. 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/1475-2891-3-3>>. Acesso em: 12/06/2018

NATH, N.; KHAN, M.; RATTAN, R.; et al. Loss of AMPK exacerbates experimental autoimmune encephalomyelitis disease severity. **Biochemical and biophysical research communications**, Aug. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.05.106>>. Acesso em: 12/06/2018

NEGRÃO, A.B.; LICINIO, J. Leptina: o Diálogo entre Adipócitos e Neurônios. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, June 2000. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302000000300004>>. Acesso em: 12/06/2018

NISHIMURA, S.; MANABE, I.; NAGASAKI, M., ETO, K.; YAMASHITA, H.; et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. **Nature Medicine**, Aug. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nm.1964>>. Acesso em: 12/06/2018

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Obesity and Overweight. **WHO - World Health Organization**, Feb. 2018. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso em: 12/06/2018

\_\_\_\_\_. Body mass index (BMI) classification. **WHO - World Health Organization**, June 2014. Disponível em: <[http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html/2004](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html/2004)>. Acesso em: 12/06/2018



OUCHI, N.; PARKER, J.L.; LUGUS, J.J.; WALSH, K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nature Reviews Immunology**, Feb. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nri2921>>. Acesso em: 12/06/2018

PFEIFER, A.; HOFFMANN, L. S. Brown, beige, and white: the new color code of fat and its pharmacological implications. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124346>>. Acesso em: 12/06/2018

PINDJAKOVA, J.; SARTINI, C.; LO RE, O.; et al. Gut Dysbiosis and Adaptive Immune Response in Diet-induced Obesity vs. Systemic Inflammation. **Frontiers in Microbiology**, June 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01157>>. Acesso em: 12/06/2018

POLICE, S.B.; THATCHER, S.E.; CHARNIGO, R.; DAUGHTERY, A.; CASSIS, L.A. Obesity promotes inflammation in periaortic adipose tissue and angiotensin II – induced abdominal aortic aneurysm. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, Oct. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.192658>>. Acesso em: 12/06/2018

PRIEUR, X.; MOK, C.Y.; VELAGAPUDI, V.R.; NÚÑEZ, V.; FUENTES, L.; MONTANER, D.; ISHIKAWA, K.; CAMACHO, A.; BARBARROJA, N.; O'RAHILLY, S.; SETHI, J.K.; DOPAZO, J.; OREŠIČ, M.; RICOTE, M.; VIDAL-PUIG, A. Differential lipid partitioning between adipocytes and tissue macrophages modulates macrophage lipotoxicity and M2/M1 polarization in obese mice. **Diabetes**. Mar. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.2337/db10-0705>>. Acesso em: 02/06/2018

RAJSHEKER, S.; MANKA, D.; BLOMKALNS, A.L.; CHATERJEE, T.K.; STOLL, L.L.; WEINTRAUB, N.L. Crosstalk between perivascular adipose tissue and blood vessels. **Current Opinion in Pharmacology**, Apr. 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.coph.2009.11.005>>. Acesso em: 22/06/2018

RASMUSSEN, J.W.; TAM, J.W.; OKAN, N.A.; et al. Phenotypic, Morphological, and Functional Heterogeneity of Splenic Immature Myeloid Cells in the Host Response to Tularemia. **Infection and Immunity**, July 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1128/IAI.00365-12>>. Acesso em: 12/06/2018

RASOULI, N.; et al. Ectopic fat accumulation and metabolic syndrome. *Diabetes, Diabetes, Obesity and Metabolism*, Jan. 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2006.00590.x>>. Acesso em: 12/06/2018

REBOLLEDO, A.; REBOLLEDO, O.R.; MARRA, C.A.; GARCIA, M.E.; ROLDAN-PALOMO, A.R.; RIMORINI L.; et al. (2010). Early alterations in vascular contractility associated to changes in fatty acid composition and oxidative stress markers in perivascular adipose tissue. **Cardiovascular Diabetology**, Oct. 2010. Disponível em: <<https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2840-9-65>>. Acesso em: 12/06/2018

SAG, D.; CARLING, D.; STOUT, R.D.; SUTTLES, J. Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase promotes macrophage polarization to an anti-inflammatory functional phenotype. **Journal of Immunology**, Dec. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.12.8633>>. Acesso em: 12/06/2018

SAKATA, N.; YOSHIMATSU, G.; KODAMA, S. The Spleen as an Optimal Site for Islet Transplantation and a Source of Mesenchymal Stem Cells. **International Journal of Molecular Sciences**, May 2018. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1422-0067/19/5/1391>>. Acesso em: 12/06/2018

SCHROETER, M.R.; ESCHHOLZ, N.; HERZBERG, S.; JERCHEL, I.; LEIFHEIT-NESTLER, M.; CZEPLUCH, F.S.; et al. Leptin-dependent and leptin-independent paracrine effects of perivascular adipose tissue on neointima formation. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, May 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.301393>>. Acesso em: 12/06/2018

SKIBA, D.S.; NOSALSKI, R.; MIKOLAJCZYK, T.P.; SIEDLINSKI, M.; RIOS, F.J.; MONTEZANO, A.C.; et al. Anti-atherosclerotic effect of the angiotensin 1-7 mimetic AVE0991 is mediated by inhibition of perivascular and plaque inflammation in early atherosclerosis. **British Journal of Pharmacology**, Nov. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/bph.13685>>. Acesso em: 12/06/2018

NOGUEIRA-PEDRO, A.; BARBOSA, C.M.; SEGRETO, H.R.; LUNGATO, L.; D'ALMEIDA, V.; MORAES, A.A.; et al.  $\alpha$ -Tocopherol induces hematopoietic stem/progenitor cell expansion and ERK1/2-mediated differentiation. **Journal of Leukocyte Biology**, Dec 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1189/jlb.0611282>>. Acesso em: 12/06/2018

Soltis, E.E.; Cassis, L.A. Influence of perivascular adipose tissue on rat aortic smooth muscle responsiveness. *Clinical and Experimental Hypertension. Part A: Theory and Practice*, 1991. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2065467>>. Acesso em: 12/06/2018

SPEAKMAN, J.; et al. Overview of Animal Models of obesity. **Current Protocols in Pharmacology**, Sep. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0561s58>>. Acesso em: 12/06/2018

SWIRSKI, F.K.; et al. Identification of Splenic Reservoir Monocytes and Their Deployment to Inflammatory Sites. **Science**, July 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1126/science.1175202>>. Acesso em: 12/06/2018

SZASZ, T.; WEBB, R.C. Perivascular adipose tissue: more than just structural support. **Clinical Science**, Jan. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1042/CS20110151>>. Acesso em: 12/06/2018

TARANTINO, G.; SAVASTANO, S.; CAPONE, D.; COLAO, A. Spleen: A new role for an old player? **World Journal of Gastroenterology**, Sep. 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i33.3776>>. Acesso em: 28/05/2018

TRAYHURN, P. The biology of obesity. **Proceedings of the Nutrition Society**, Feb. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1079/PNS2004406>>. Acesso em: 28/05/2018

TROTTIER, M.D.; et al. Enhancement of hematopoiesis and lymphopoiesis in diet-induced obese mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, May 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1073/pnas.1205129109>>. Acesso em: 28/05/2018

UEDA, Y.; KONDO, M.; KELSOE, G. Inflammation and the reciprocal production of granulocytes and lymphocytes in bone marrow. **Journal of Experimental Medicine**, June 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1084/jem.20041419>>. Acesso em: 28/05/2018

VÁZQUEZ-VELA, F.M.E.; TORRES, N.; TOVAR, A.R. White adipose tissue as an endocrine organ and its role in obesity. **Archives of Medical Research**, Nov. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2008.09.005>>. Acesso em: 28/05/2018

VOORDE, J.V.; BOYDENS, C.; PAUWELS, B.; DECALUWÉ, K. Perivascular adipose tissue, inflammation and vascular dysfunction in obesity. **Current Vascular Pharmacology**, May 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.2174/1570161112666140423220628>>. Acesso em: 28/05/2018

WALDÉN, T.B.; HANSEN, .I.R.; TIMMONS, J.A.; CANNON, B.; NEDERGAARD, J. Recruited vs. nonrecruited molecular signatures of brown, brite, and white adipose tissues. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, Jan. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00249.2011>>. Acesso em: 28/05/2018

WANG, B.; SUN, J.; LI, X.; ZHOU, Q.; BAI, J.; SHI, Y.; LE, G. Resveratrol prevents suppression of regulatory T-cell production, oxidative stress, and inflammation of mice prone or resistant to high-fat diet-induced obesity. **Nutrition Research**, Nov. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.nutres.2013.07.016>>. Acesso em: 28/05/2018

WANG, J.; MA, A.; ZHAO, M.; ZHU, H. AMPK activation reduces the number of atheromata macrophages in ApoE deficient mice. **Atherosclerosis**, Mar. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.036>>. Acesso em: 28/05/2018

WANG, Y.; et al. A prospective study of waist circumference and body mass index in relation to colorectal cancer incidence. **Cancer, Causes & Control**, Sep. 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10552-008-9141-x>>. Acesso: 28/05/2018

WILDING, J.P. Leptin and the control of obesity. **Current Opinion in Pharmacology**, Dec. 2001. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S1471-4892\(01\)00111-4](https://doi.org/10.1016/S1471-4892(01)00111-4)>. Acesso em: 28/05/2018

WU, D.; DAWSON, N.A.; LEVINGS, M.K. Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation and Transplantation. **American Journal of Transplantation**, Mar. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/ajt.13578>>. Acesso em: 28/05/2018

WU, L.; PAREKH, V.V.; GABRIEL, C.L.; BRACY, D.P.; MARKS-SHULMAN, P.A.; TAMBOLI, R.A.; KIM, S.; MENDEZ-FERNANDEZ, Y.V.; BESRA, G.S.; LOMENICK, J.P.; WILLIAMS, B.; WASSERMAN, D.H.; VAN KAER, L.

Activation of invariant natural killer T cells by lipid excess promotes tissue inflammation, insulin resistance, and hepatic steatosis in obese mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, May 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1073/pnas.1200498109>>. Acesso em: 28/05/2018

WU, L.; PAREKH, V.V.; HSIAO, J.; KITAMURA, D.; VAN KAER, L. Spleen supports a pool of innate-like B cells in white adipose tissue that protects against obesity-associated insulin resistance. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Oct. 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1073/pnas.1324052111>>. Acesso em: 28/05/2018

YANG, Z.; KAHN, B.B.; SHI, H.; XUE, B.Z. Macrophage alpha1 AMP-activated protein kinase (alpha1AMPK) antagonizes fatty acid-induced inflammation through SIRT1. **Journal of Biological Chemistry**, June 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1074/jbc.M110.123620>>. Acesso em: 28/05/2018

ZHANG Y.Y.; et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, Dec 1994. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/372425a0>>. Acesso em: 28/05/2018

ZRAIKA, S.; DUNLOP, M.; PROIETTO, J.; ANDRIKOPOULOS, S. Effects of free fatty acids on insulin secretion in obesity. **Obesity Reviews**, May 2002. Disponível em: <<https://doi.org/10.1046/j.1467-789X.2002.00062.x>>. Acesso em: 28/05/2018