

## EFEITOS DA DIETA OCIDENTAL NA FERTILIDADE E O PAPEL PROTETOR DOS SENOLÍTICOS

**HENSE, Jéssica Damé<sup>1</sup>; GARCIA, Drielle Neske<sup>2</sup>; ZANINI, Bianka Machado<sup>3</sup>; OSÓRIO, César Augusto<sup>4</sup>; BARRETO, Mariana<sup>5</sup>; SCHNEIDER, Augusto<sup>6</sup>.**

<sup>1</sup>*Universidade Federal de Pelotas – jeeh.hense@hotmail.com*

<sup>2</sup>*Universidade Federal de Pelotas – drika\_neske@yahoo.com.br*

<sup>3</sup>*Universidade Federal de Pelotas – bianka\_zanini@hotmail.com*

<sup>4</sup> *Universidade Federal de Pelotas- capinzonoo@unal.edu.co*

<sup>5</sup>*Universidade Federal de Pelotas- marianabarreto@hotmail.com*

<sup>6</sup>*Universidade Federal de Pelotas – augusto.schneider@ufpel.edu.br*

### 1. INTRODUÇÃO

Atualmente uma transição alimentar vem modificando os hábitos alimentares da população, onde há maior consumo de dieta com alta densidade calórica (VERMEULEN, *et al.*, 2020). Nas últimas décadas, o principal padrão alimentar passou a ser a chamada dieta ocidental, consequência da “ocidentalização” do estilo de vida atual (HASEGAWA *et al.*, 2020). A dieta ocidental (WD) tem sido associada ao aumento da prevalência de distúrbios metabólicos associados a obesidade e que podem acelerar o envelhecimento reprodutivo prejudicando a fertilidade.

Neste contexto, juntamente com envelhecimento e a obesidade existe uma maior carga de células senescentes, células que estão em um estado irreversível de parada do ciclo celular (MINAMINO *et al.*, 2009). É importante ressaltar que, uma vez que as células se tornam senescentes, elas produzem e secretam o chamado fenótipo secretor associado a senescência (SASP). Em termos gerais, o SASP é composto de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, fatores de crescimento, proteases e fatores angiogênicos que podem atuar de maneira parácrina e autócrina para espalhar e fortalecer a senescência (RUBIO-TOMAS; RUEDA-ROBLES; PLAZA-DIAZ; ALVAREZ-MERCADO, 2022). A presença de células senescentes produtoras de SASP pode ter efeitos negativos a longo prazo, como inflamação crônica, que pode produzir disfunção tecidual e/ou carcinogênese (HERRANZ; GIL, 2018).

Desta maneira, há novos estudos com intervenções visando eliminar células senescentes com os chamados senolíticos. A combinação de dasatinib e quercetina (D+Q) agem de forma sinérgica eliminando de forma seletiva as células senescentes de diversos tecidos, aumentando a longevidade dos animais tratados (XU *et al.*, 2018). Já a fisetina (FIS) é outro composto que também pode induzir apoptose em células senescentes (ZHU *et al.*, 2020), reduzindo os marcadores de senescência em diversos tecidos e aumentando longevidade de animais tratados (YOUSEFZADEH *et al.*, 2018).

No entanto, são escassos os estudos que associam a senescência celular e a fertilidade no contexto de uma WD. Assim, nosso estudo tem como objetivo compreender o papel da WD e dos senolíticos na fertilidade de fêmeas e machos.

### 2. METODOLOGIA

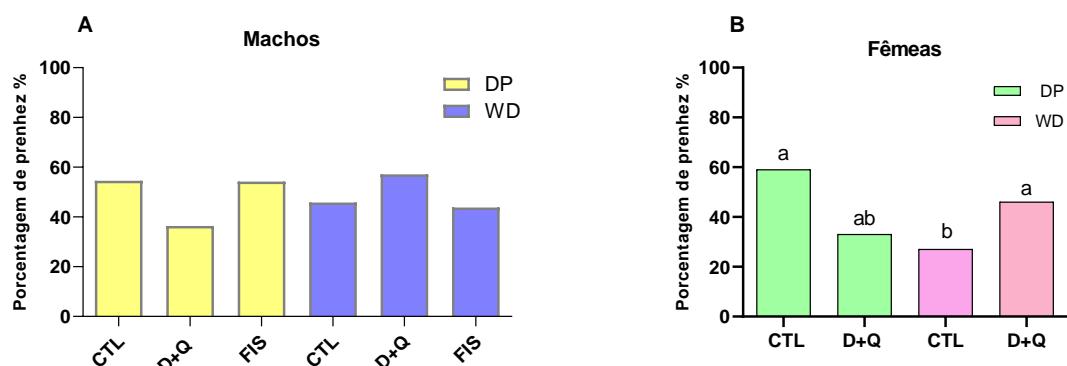
Camundongos de três meses de idade foram aleatoriamente designados para receber uma dieta padrão (DP, LIP:11,7%, CHO:69,7%, PTN:18,6%) ou uma

dieta ocidental (WD, LIP:40%, CHO:44%, PTN:16%) ad libitum até os nove meses de idade. Aos seis meses de idade, as fêmeas foram divididas em quatro grupos (DP CTL, DP D+Q, WD CTL, WD D+Q) e os machos foram divididos em seis grupos (DP CTL, DP FIS, DP D+Q, WD CTL, WD FIS, WD D+Q) e receberam senolíticos (D+Q ou FIS) até os nove meses de idade. Os senolíticos foram administrados por gavagem durante três dias consecutivos, todos os meses (D=5 mg/kg; Q=50 mg/kg; ifisetina=100 mg/kg).

Aos 9 meses de idade, os machos em tratamento foram acasalados com camundongos fêmeas jovens não tratados com 3 meses de idade por 8 dias. Já as fêmeas tratadas aos 9 meses de idade foram acasaladas por 30 dias com camundongos controle de 3 meses de idade para avaliar a taxa de prenhez.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software Graphpad Prism 8.0 através do teste Qui quadrado. Valores de  $P < 0,05$  foram considerados significativos.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO



**Figura 1.** A) Taxa de prenhez de camundongos fêmeas de 3 meses acasaladas com machos tratados aos 9 meses de idade. B) Taxa de prenhez camundongos fêmeas de 9 meses tratadas e acasaladas com machos controles de 3 meses. Letras diferentes foram consideradas significativas para  $p < 0,05$ .

Observamos que nos machos não houve efeito da dieta ou do tratamento sobre a taxa de prenhez (Figura 1A). Observamos nas fêmeas que a WD reduziu a taxa de prenhez comparada a DP. Já o tratamento com senolíticos D+Q aumentou a taxa de prenhez no animais recebendo WD somente (Figura 1B). Nos animais na dieta controle não houve benefício e até houve um pouco de redução da prenhez.

Em nosso estudo a dieta WD reduziu a taxa de prenhez. A exposição a uma dieta alta em gorduras de apenas 6 semanas, tem um efeito irreversível na qualidade do óocito (REYNOLDS *et al.*, 2015). Outro estudo com camundongos indicou que o consumo elevado de gordura na dieta pode influenciar algumas funções reprodutivas independentemente da obesidade (HASEGAWA *et al.*, 2020). Além disso o tratamento com D+Q reverteu o efeito negativo da WD na prenhez. Em estudo anterior observamos presença de células senescentes no ovário de camundongos obesas, e que quando tratadas com os senolíticos D+Q houve uma diminuição destas (HENSE *et al.*, 2022). Desta maneira, é sugerido que o acúmulo de células senescentes pode mediar o efeito negativo da WD na fertilidade.

Por contraste nos machos, não observamos diferença na prenhez. Isto pode ser explicado pelo declínio na fertilidade com a idade nos machos não ser tão

acentuado como nas fêmeas. Além disso, a fertilidade dos machos não foi afetada pela dieta. Estudos anteriores mostraram que a motilidade espermática foi reduzida somente após os camundongos atingirem 20 meses de idade (OSKOZEM *et al.*, 2015). Assim como, o número de filhotes/ninhadas diminuiu quando os animais completaram 26 meses de idade (SCHMIDT *et al.*, 2009), enquanto as fêmeas param de reproduzir por volta dos 15 meses de idade (SELESNIEMI *et al.*, 2008). Este estudo com uma dieta rica em gordura (HFD) pelo período de 10 meses, mostrou alteração dos parâmetros da função espermática indicou que a fertilidade dos camundongos HFD estava de fato prejudicada, e também foi observada uma baixa taxa de prenhez em suas fêmeas normais acasaladas (FAN *et al.*, 2015). É importante ressaltar que os efeitos específicos da gordura alimentar elevada versus obesidade para fertilidade em ambos os sexos permanecem pouco claras.

#### 4. CONCLUSÕES

Desta maneira podemos concluir que a WD reduziu a taxa de prenhez das fêmeas, porém o tratamento com D+Q pode resgatar a fertilidade normal. Já nos machos não houve redução da fertilidade frente a dieta ocidental, tampouco efeito dos senolíticos.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- FAN, Y.; LIU, Y.; XUE, K.; GU, G. *et al.* Diet-induced obesity in male C57BL/6 mice decreases fertility as a consequence of disrupted blood-testis barrier. **PLoS One**, 10, n. 4, p. e0120775, 2015.
- HASEGAWA, Y.; CHEN, S. Y.; SHENG, L.; JENA, P. K. *et al.* Long-term effects of western diet consumption in male and female mice. **Sci Rep**, 10, n. 1, p. 14686, Sep 7 2020.
- HENSE, J. D.; GARCIA, D. N.; ISOLA, J. V.; ALVARADO-RINCON, J. A. *et al.* Senolytic treatment reverses obesity-mediated senescent cell accumulation in the ovary. **Geroscience**, 44, n. 3, p. 1747-1759, Jun 2022.
- HERRANZ, N.; GIL, J. Mechanisms and functions of cellular senescence. **J Clin Invest**, 128, n. 4, p. 1238-1246, Apr 2 2018.
- MINAMINO, T.; ORIMO, M.; SHIMIZU, I.; KUNIEDA, T. *et al.* A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. **Nat Med**, 15, n. 9, p. 1082-1087, Sep 2009.
- REYNOLDS, K. A.; BOUDOURES, A. L.; CHI, M. M.; WANG, Q. *et al.* Adverse effects of obesity and/or high-fat diet on oocyte quality and metabolism are not reversible with resumption of regular diet in mice. **Reprod Fertil Dev**, 27, n. 4, p. 716-724, May 2015.
- RUBIO-TOMAS, T.; RUEDA-ROBLES, A.; PLAZA-DIAZ, J.; ALVAREZ-MERCADO, A. I. Nutrition and cellular senescence in obesity-related disorders. **J Nutr Biochem**, 99, p. 108861, Jan 2022.
- SELESNIEMI, K.; LEE, H. J.; TILLY, J. L. Moderate caloric restriction initiated in rodents during adulthood sustains function of the female reproductive axis into advanced chronological age. **Aging Cell**, 7, n. 5, p. 622-629, Oct 2008.
- VERMEULEN, S. J.; PARK, T.; KHOURY, C. K.; BENE, C. Changing diets and the transformation of the global food system. **Ann N Y Acad Sci**, 1478, n. 1, p. 3-17, Oct 2020.
- XU, M.; PIRTSKHALAVA, T.; FARR, J. N.; WEIGAND, B. M. *et al.* Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. **Nat Med**, 24, n. 8, p. 1246-1256, Aug 2018.
- YOUSEFZADEH, M. J.; ZHU, Y.; MCGOWAN, S. J.; ANGELINI, L. *et al.* Fisetin is a senotherapeutic that extends health and lifespan. **EBioMedicine**, 36, p. 18-28, Oct 2018.