

Inibição da Diacilglicerol Quinase (DGK) atenua a febre induzida por LPS em ratos

Débora de Sousa Alves de Assis, Natália Carvalho Guimarães, Bruna Rafaela Bezerra Gomes,
Fabiane Hiratsuka Veiga de Souza

Introdução: A administração sistêmica de lipopolissacarídeo (LPS) induz várias respostas controladas pelo encéfalo, tais como anorexia, adipsia, redução da atividade locomotora e febre. A febre é o aumento da temperatura corporal, que ocorre como uma resposta de defesa frente a processos inflamatórios ou infecciosos. Durante a febre induzida por LPS, ocorrem respostas orquestradas envolvendo alterações de várias proteínas associadas tanto a vias inflamatórias quanto metabólicas no hipotálamo de ratos. Nosso grupo tem estudado alterações proteômicas que ocorrem no hipotálamo durante a febre. Análise proteômica quantitativa demonstrou aumento significativo da abundância da proteína diacilglicerol quinase (DGK) no hipotálamo de ratos febris. A DGK pertence a uma família de proteínas quinases lipídicas responsáveis pela fosforilação do diacilglicerol, convertendo-o em ácido fosfatídico, regulando o equilíbrio entre esses dois mediadores lipídicos. Entretanto, o envolvimento da DGK na resposta provocada pelo LPS ainda não está claro. Assim, investigamos o efeito do R59949, inibidor da DGK, em um modelo de febre induzida por LPS em ratos. **Método:** Ratos *Wistar* machos (180-200 g) receberam pré-tratamento intracerebroventricular com R59949 nas doses de 0,2 µg, 1 µg e 2 µg ou seu veículo 30 minutos antes de injeção intravenosa de LPS (5 µg/kg) ou veículo. Os animais foram eutanasiados 5 horas após a administração de LPS. Os protocolos para uso de animais foram aprovados pela CEUA/UnB (SEI n.º 23106.010488/2021-33). **Resultados:** A administração de LPS induziu febre bifásica, com primeiro pico ocorrendo cerca de 2,5 h e o segundo pico cerca de 5 h após a administração. Os animais tratados com R59949 apresentaram diminuição da resposta febril de maneira dose-dependente. Pretendemos investigar os efeitos da inibição da DGK sobre a concentração de PGE₂ no hipotálamo e de citocinas circulantes. **Conclusão:** Esses resultados confirmam o envolvimento da DGK na febre induzida por LPS, mostrando que a inibição é eficaz no controle do aumento da temperatura. Esse dado contribui para a identificação de um novo alvo molecular para o desenvolvimento de terapias farmacológicas mais específicas e eficazes para o controle da febre. Apoio Financeiro: FAPDF, DPG/UnB, CAPES.