

DISSERTAÇÃO

JEAN DE LIMA

PAPEL DA SIRTUÍNA 1 NO FENÓTIPO E FUNÇÃO DE CÉLULAS DENDRÍTICAS NO CONTEXTO DO TRANSPLANTE EM ANIMAIS OBESOS

Dissertação apresentada ao Programa de pós graduação em Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Imunologia

Orientador: Prof. Dr. Niels Olsen Saraiva
Câmara.

Coorientador: Prof. Dr. Vinicius de Andrade
Oliveira.

Versão original.

São Paulo
2020

ENTIDADES DE FOMENTO

Este projeto recebeu suporte financeiro através da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP: N° de processo 2018/04326-1 e 2019/07820-0). Além disso houve apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

A Sirtuína 1 (SIRT1) pertence a classe 3 de histona desacetilase (HDAC3), a qual atua na diferenciação e ativação de células dendríticas (DCs). Portanto, ao modular fatores de transcrição, proteínas citoplasmáticas e componentes do metabolismo, SIRT1 pode controlar as funções das DCs e a polarização e ativação de linfócitos T. Nossa hipótese foi que a obesidade influenciaria a expressão de SIRT1 nas DCs, alterando seu fenótipo e função e, conseqüentemente, ativação das células T CD4+, o que exacerbaria a resposta inflamatória na obesidade. Observamos que as DCs derivadas da medula óssea, de órgãos linfoides secundários e do tecido adiposo visceral de animais obesos possuíam menor expressão de SIRT1. Além de BMDCs de animais obesos possuírem atividade de SIRT1 reduzida, quando comparado às BMDCs de animais magros. A ausência da expressão de SIRT1 nas DCs de animais obesos promoveu um impacto no metabolismo mitocondrial, sendo que a inibição de SIRT1 reduziu OXPHOS e aumentou o ECAR, contrastando com o tratamento com Resveratrol que promoveu um efeito oposto. A redução na SIRT1 aumentou a expressão de MHC-II, CD86 e CD40, aumentou a produção de IL-12p40 e diminuiu a produção de TGF- β , culminando com maior polarização de células T CD4+ para o subtipo Th1. O aumento na SIRT1 em DCs induziu uma polarização de linfócitos T para um perfil regulador (CD25+Foxp3+). Corroborando esses dados, animais seletivamente desprovidos de SIRT1 em DCs (SIRT1^Δ), submetidos ao modelo de obesidade induzida por dieta, tiveram maior resistência à insulina e menor tolerância à glicose. Estas alterações estavam correlacionadas com o aumento da quantidade de gordura visceral (VAT) dos animais SIRT1^Δ e menor frequência de DCs do subtipo cDC1 e maior de cDC2. Ademais, a via de quinurenina estava reduzida em animais obesos, principalmente na ausência de SIRT1. Por fim, identificamos que SIRT1 regula positivamente a expressão de *Ido1*. Portanto, o presente trabalho identificou que SIRT1 controla o metabolismo e as funções de DC, via modulação da via da quinurenina e IDO1, fenótipos mais impactados na obesidade. O eixo SIRT1-IDO1 pode ser um novo alvo no tratamento da inflamação crônica presente na obesidade e de comorbidades associadas.

Palavras chave: Sirtuína 1. Indoleamina 2,3 dioxigenase. Célula dendríticas. Obesidade.

ABSTRACT

Sirtuin 1 (SIRT1) belongs to class 3 histone deacetylase (HDAC3) with a role in differentiating and activating dendritic cells (DCs). Therefore, by modulating transcription factors, cytoplasmic proteins and metabolism components, SIRT1 can control the functions of DCs and the polarization and activation of T lymphocytes. Our hypothesis was that obesity would influence the expression of SIRT1 in DCs, changing its phenotype and function and, consequently, activation of CD4 + T cells, which would exacerbate the inflammatory response in obesity. We observed that DCs derived from bone marrow, secondary lymphoid organs and visceral adipose tissue from obese animals had less expression and, in BMDCs from obese animals, SIRT1 activity was reduced when compared to BMDCs from lean animals. The absence of SIRT1 expression in the DCs of obese animals had an impact on mitochondrial metabolism, and the inhibition of SIRT1 reduced OXPHOS and increased ECAR, in contrast to the treatment with Resveratrol which promoted an opposite effect. The reduction in SIRT1 increased the expression of MHC-II, CD86 and CD40, increased the production of IL-12p40 and decreased the production of TGF- β , culminating in greater polarization of CD4 + T cells to the Th1 subtype. The increase in SIRT1 in DCs induced a polarization of T lymphocytes to a regulatory profile (CD25 + Foxp3 +). Corroborating these data, animals selectively devoid of SIRT1 in DCs (SIRT1^A), submitted to the diet-induced obesity model, had greater insulin resistance and less glucose tolerance. These changes were correlated with an increase in the amount of visceral fat (VAT) of the SIRT1^A animals and a lower frequency of DCs of the cDC1 subtype and greater of cDC2. In addition, the Kynurenine pathway was reduced in obese animals, especially in the absence of SIRT1. Finally, we identified that SIRT1 positively regulates the expression of Ido1. Therefore, the present study identified that SIRT1 controls the metabolism and functions of DCs, via modulation of the Kynurenine pathway and IDO1, phenotypes most impacted in obesity. The SIRT1-IDO1 axis may be a new target in the treatment of chronic inflammation present in obesity and associated comorbidities.

Keywords: Sirtuin 1. Indoleamine 2,3 dioxygenase. Dendritic cell. Obesity.

1. INTRODUÇÃO

1.1 A OBESIDADE

A obesidade é definida como o excesso de peso associado ao acúmulo de tecido adiposo branco (em inglês, *White Adipose Tissue*, WAT), que pode ser prejudicial à saúde. Inicialmente, um indivíduo era considerado obeso a partir da razão do seu peso corporal e estatura (HARRISON; PH, 2016)-(ATKINSON; MOLITCH; DAHMS, 2018). No entanto, com o passar dos anos, essa razão simples ficou ultrapassada, pois não considerava a adiposidade dos indivíduos. Portanto, as sociedades médicas e a Organização Mundial da Saúde (OMS) optaram pelo uso do índice de massa corporal (do inglês, *body mass index*, BMI), que é uma medida do peso corporal ajustado para altura ao quadrado [peso (kg)/altura²](WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Segundo a OMS, indivíduos com sobrepeso são aqueles que têm um tecido adiposo aumentado com pouca probabilidade de gerar morbidades e que possuem BMI acima de 25 e abaixo de 29,9. Já os indivíduos obesos são classificados de 1 a 3, sendo que essa classificação é baseada na probabilidade crescente de um indivíduo desenvolver uma comorbidade (FRIEDMAN, 2003). A obesidade de classe 1 tem o BMI de 30-34,9. Os indivíduos obesos da classe 2 possuem BMI na faixa de 35-39,9 e, por fim, os obesos da classe 3 têm o BMI acima de 40 (WHO, 2019).

A obesidade é hoje um dos principais problemas de saúde pública no mundo. Em 2016, um estudo da OMS revelou que mais de 35% dos adultos ao redor do globo estavam com sobrepeso. Além disso, mundialmente cerca de 20% das crianças e jovens entre 5-19 anos tem sobrepeso (WHO, 2016). A Federação Mundial para

Obesidade (do inglês, *World Obesity Federation*, WOF) demonstrou que, em 2019 cerca de 25% do indivíduos com sobrepeso e, mais de 70% dos casos de obesidade, estão associados com outras comorbidades, como aterosclerose e diabetes mellitus do tipo 2 (T2D) (WORLD OBESITY FEDERATION, 2019).

O Brasil possui altos índices de sobrepeso e obesidade segundo a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO, 2016) com aproximadamente 50% da população na faixa de sobrepeso e 20% na de obesidade. Em algumas regiões brasileiras, como Sul e Sudeste, mais de 35% das crianças entre 5-9 anos estavam com excesso de peso em 2016 (ABESO, 2016). A projeção mundial para 2025 é de que 2,3 bilhões de adultos estejam com sobrepeso e mais de 700 milhões sejam obesos (ABESO, 2016; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

1.2 OBESIDADE E A RESPOSTA IMUNE

A obesidade é caracterizada como um estado de inflamação basal associado a hiperplasia do tecido adiposo, o que por sua vez aumenta a possibilidade do surgimento de morbidades, como T2D (QUANTE et al., 2015). O aumento do número e do tamanho de adipócitos oferece uma comunicação entre diversas células imunes residentes e outras que migram para o tecido adiposo vinda dos vasos sanguíneos e linfáticos (AMANO et al., 2014; TILG; MOSCHEN, 2006). O tecido adiposo de um indivíduo magro é caracterizado por um perfil de células imunes como eosinófilo, células T *helper* 2 (Th2), macrófagos do subtipo 2 (M2), e células T reguladoras (Tregs), enquanto que o tecido adiposo de um indivíduo obeso possui características

celulares de imunidade tipo 1, isto é, composto por células CD8 citotóxicas, Th1, neutrófilos, macrófagos M1 e neutrófilos. Ainda não se sabe exatamente os mecanismos que regem essa polarização, mas acredita-se que o fenótipo e a quantidade das células imunes são alterados pelo microambiente formado com acúmulo de lipídeos, glicose e diversas citocinas (interleucinas (IL)-6, IL-1 β , o fator de necrose tumoral α (TNF- α), infeterferon gamma (IFN- γ), etc.)(LU et al., 2019). Esse perfil de células imunes altera a sensibilidade à insulina e promove a susceptibilidade a diversos tipos de doenças infecciosas (AYARI et al., 2020; LENZ et al., 2020), câncer (MICHELET et al., 2018; PARK et al., 2014) e impactos negativos em procedimentos cirúrgicos (ARMSTRONG et al., 2005; QUANTE et al., 2015).

O TNF- α está altamente expresso no tecido adiposo, e foi positivamente relacionado com o desenvolvimento de IR (do inglês *Insulin Resistance*, IR) em camundongos (HOTAMISLIGIL; SHARGILL; SPIEGELMAN, 1993). Em humanos, a IL-6 e a proteína reativa C (PCR) são bons exemplos de fatores que contribuem significativamente para o desenvolvimento de T2D (HU et al., 2000). Tanto em modelo animal, quanto em humanos, foi visto que IL-6 e TNF- α são secretados principalmente por adipócitos e macrófagos residentes no tecido adiposo (do inglês, *Adipocytes Tissue Macrophage*, ATM)(WEISBERG et al., 2003). Ainda, vias de sinalização canônicas pró-inflamatórias, tais como IKK β -JNK1 e o fator nuclear kappa B (NF- κ B), estão funcionalmente mais ativas em diversas células do sistema imune inato residente no tecido adiposo de indivíduos obesos (GO; UYSAL; MAEDA, 2002; YUAN; KONSTANTOPOULOS; LEE, 2001).

Outras células do sistema imune inato, com células *natural killers* (NK), linfócitos inatos (ILCs)(SUBSETS et al., 2018; SULLIVAN et al., 2016; WANG et al., 2019) e, principalmente, células dendríticas (DCs), têm papel importante no desenvolvimento das desordens metabólicas associadas à obesidade (CHO et al., 2016a; MACDOUGALL et al., 2018). Por exemplo, DCs no WAT de animais e indivíduos obesos possuem um perfil principalmente pró-inflamatório, que por sua vez, favorece a polarização de linfócitos T CD4+ em células Th17, as quais estão relacionadas com IR (BERTOLA et al., 2012). Além disso, as DCs convencionais do tipo 1 e 2 (cDC1 e cDC2, respectivamente) possuem um papel fundamental em regular a homeostase do tecido adiposo. Enquanto as cDC1, através da ativação da via Wnt/ β -catenina, promovem a produção de IL-10, as cDC2, positivas para PPAR- γ , regulam o catabolismo de ácidos graxos nos adipócitos, mantendo assim, a homeostasia no WAT em um indivíduo saudável. Por outro lado, o desbalanço na proporção dessas cDCs durante a obesidade contribui com a inflamação do tecido adiposo e desenvolvimento de IR (SUBSETS et al., 2018).

Desta forma, se torna relevante o desenvolvimento de projetos que busquem compreender como essas células do sistema imune inato atua perante o contexto de obesidade, bem como entender como essa mudança de genótipo e fenótipo celular afeta as células do sistema imune adaptativo. (DENG et al., 2013; NEWTON; PRIYADHARSHINI; TURKA, 2016). O entendimento do diálogo entre as células inatas e as adaptativas pode ser especialmente importante para compreender os mecanismos associados as comorbidades desenvolvidas na obesidade, como T2D, (ANDRADE-OLIVEIRA; CÂMARA; MORAES-VIEIRA, 2015), aterosclerose

(SANDFORT et al., 2016) e rejeição de órgãos sólidos (BOUTAYEB A, 2017; PISCHON; SHARMA, 2001).

1.3 TRANSPLANTE DE ORGÃOS

Segundo o Observatório Global em Doações e Transplantes (em inglês: *Global Observatory on Donation and Transplantation, GODT*), o número de transplantes de órgãos sólidos realizados no ano de 2017 foi de 139 mil em todo o mundo, ou seja, aproximadamente um transplante foi realizado a cada 16 horas. Além disso, a projeção para os anos seguintes é de um aumento considerável, sendo que entre 2015 e 2017, já houve um aumento de 7,25% nos transplantes. Apesar do aumento no número de transplantes, a quantidade de doadores disponíveis não supre a demanda de indivíduos que necessitam de transplante, o que demonstra uma necessidade de esforços no sentido de conscientizar a população para a importância da doação de órgãos (WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO); ORGANIZACIÓN NACIONAL DE TRASPLANTES (ONT), 2019). Os transplantes renais lideram como tipo de transplante mais realizados em todo o mundo (36%), seguido de cardíacos (21.30%), e os de fígado (19%)(WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO); ORGANIZACIÓN NACIONAL DE TRASPLANTES (ONT), 2019).

No Brasil, segundo o Registro Brasileiro de Transplante (RBT), a média de transplantes de órgãos sólidos realizados entre os meses de Janeiro e Março em 2020 foi de 3409 (TRANSPLANTES, 2020). Mesmo que o número de doadores tenha aumentado nos últimos anos, o número de potenciais doadores que não se tornaram efetivamente doadores foi de 2730, somente entre de janeiro e março em 2020. Em

acrécimo, no Brasil, há uma grande lista de espera para realização de transplantes de órgãos sólidos de mais de 37 mil pessoas (TRANSPLANTES, 2020). Parte dessa grande lista deve-se ao fato de que os pacientes que já foram transplantados podem eventualmente perder o órgão transplantado e voltarem para a fila. De fato, as rejeições agudas e crônicas ainda são obstáculos quando se olha para a sobrevivência do enxerto de pacientes transplantados, mesmo com a melhora do tratamento do paciente transplantado e dos protocolos de regime de imunossupressão (HALLORAN, 2004; YANG et al., 2018).

Mesmo com o aumento no número de transplantes realizados, ainda é necessário explorar como a rejeição se desenvolve, novas medidas para amenizar as consequências a curto, médio e longo prazo após o transplante. Apesar de melhores drogas imunossupressoras terem surgido nos últimos anos (HALLORAN, 2004), os pacientes ainda são totalmente dependentes dessas drogas pelo resto de suas vidas e o custo do tratamento pós-operatório é, na sua grande maioria, exorbitante.

1.4 TRANSPLANTE DE ORGÃO SÓLIDOS E A RESPOSTA IMUNE

Inicialmente, médicos e pesquisadores não entendiam ao certo o porquê de alguns órgãos serem rejeitados mais rapidamente que outros. Depois de muitos casos de insucesso e procedimentos sem reprodutibilidade, George Snell e Peter Gorer, com experimentações em animais, concluíram que a rejeição de algum órgão envolvia fatores filogenéticos importantes (SNELL; JACKSON; HARBOUR, 1948). Posteriormente, Jean Dausset identificou alguns destes fatores, mais especificamente, os antígenos leucocitários humanos (do inglês, *Human Leukocyte*

Antigen, HLA)(DAUSSET, 1958). Sendo assim, Snell e Gorer cunharam o termo Complexo Principal de Histocompatibilidade (do inglês, *Major Histocompatibility Complex*, MHC). Neste estudo, eles descreveram os maiores *loci* genômicos, que ao serem transcritos e traduzidos, originam moléculas de superfície que determinam a compatibilidade entre tecidos a nível molecular, celular e tecidual (SNELL; JACKSON; HARBOUR, 1948).

Embora atualmente a combinação das moléculas de MHC, entre doador e receptor, seja considerado essencial para o sucesso de um transplante (TASAKI, 1990), somente depois de alguns anos de estudos moleculares e celulares foi comprovado que as moléculas de MHC têm um papel fundamental durante a sinapse imunológica entre células apresentadoras de antígenos (do inglês, *antigen presenting cells*, APC), principalmente relacionado a DCs, e linfócitos T (SILVA et al., 2017).

Todavia, no caso do transplante, se destacam alguns tipos de apresentações antigênicas específicas. Na apresentação direta, células T aloreativas do receptor são diretamente ativadas pelo reconhecimento de aloantígenos acoplados a moléculas intactas de MHC de classe I ou classe II na superfície das APCs do doador. Por outro lado, a apresentação indireta, envolve a captura e o processamento de antígenos do doador e apresentação em moléculas de MHC de classe I e classe II pelas APCs do receptor para as células T do receptor. Mais recentemente, foi descrito a apresentação semi-indireta, a qual está relacionada com a interação entre células T e APCs que levam ao intercâmbio de complexos MHC: peptídeos pelo contato direto entre células (NANKIVELL; ALEXANDER, 2010; SILVA et al., 2017). Por fim,

em qualquer tipo de apresentação antigênica, os mecanismos efetores que provocam a rejeição são comandados majoritariamente por subtipos de linfócitos T CD4+ (WOOD; GOTO, 2012). No entanto, esses mecanismos efetores são dependentes da eficiência na apresentação antigênica das DCs do doador e receptor para que o processo de rejeição aconteça.

Há três tipos de rejeição descritos: rejeição hiperaguda, aguda e crônica (ABUL K ABBAS; ANDREW H LICHTMAN; SHIV PILLAI, 2018). A rejeição hiperaguda é caracterizada pela preexistência de anticorpos contra antígenos do doador (IgG e IgM, geralmente previamente formados), que ativam o sistema complemento ou células do sistema imune inato causando lesões endoteliais, levando a oclusão trombótica vascular do enxerto, dentro de minutos ou horas, logo após anastomose entre os vasos do enxerto e do sistema circulatório do receptor (SILVA et al., 2017).

A rejeição aguda, entretanto, é decorrente de mecanismos efetores de linfócitos T CD4+ e T CD8+ que provocam lesão no parênquima e nos vasos sanguíneos do enxerto em semanas ou meses após o transplante. De maneira semelhante, a rejeição crônica está relacionada com a oclusão vascular causada pela proliferação de células do músculo liso da íntima e por depósitos de colágeno no parênquima que resulta do acúmulo de citocinas e de outros fatores liberados pelas células T e fagócitos reativos ao enxerto (SILVA et al., 2017; WOOD; GOTO, 2012).

À medida que as terapias imunossupressoras para rejeição hiperaguda e aguda melhoraram, a maior causa relacionada a falha na aceitação de aloenxertos passou a ser a rejeição crônica (WOOD; GOTO, 2012), sendo necessário realizar estudos que desvendem os processos que desencadeiam ou exacerbam essa

rejeição. Dentre as possibilidades poderíamos pensar nos processos inflamatórios que eventualmente exacerbariam uma resposta inflamatória crônica, como no caso da obesidade que tem inflamação crônica de baixo grau, que poderia auxiliar no processo de rejeição crônica.

1.5 O IMPACTO DA OBESIDADE NO TRANSPLANTE

Sabe-se que a sobrevida de vários órgãos transplantados é afetada no contexto da obesidade. Por exemplo, um BMI superior a 30 é considerado como um fator de risco significativo para cicatrização de ferida cirúrgica em receptores de transplante renal (AYNE; ATAS, 2013).

O Sistema de Dados Renais dos Estados Unidos (USRDS) demonstrou uma correlação positiva entre um BMI de 30 ou mais com um atraso na aceitação do enxerto (WEISS et al., 2009). Além disso, pesquisas recentes indicam que doenças cardiovasculares estão entre as principais causas de morte em receptores de transplante renal, as quais estão relacionadas na maioria das vezes com obesidade (LONČAR et al., 2017). Novamente, receptores de transplante cardíaco e renal com BMI superior a 35 apresentaram pior sobrevida a longo prazo e maiores taxas de rejeição aguda, além do aumento da incidência de complicações renais e T2D (ARMSTRONG et al., 2005; RUSSO et al., 2010).

De maneira semelhante com que acontece nos transplantes de coração, a sobrevida do paciente após o transplante hepático ortotópico é comprometida em receptores com BMI acima de 40 (BOUTAYEB A, 2017; DICK et al., 2009). Interessantemente, a obesidade atua como um fator de risco independente para

morte de receptores que receberam enxertos pulmonares, contribuindo para até 12% dos óbitos no primeiro ano após o transplante (LEDERER et al., 2008). Além disso, é comprovado que pacientes que passaram por perda de peso e modificações no estilo de vida (educação nutricional, dieta, exercício, etc.), tiveram uma redução no quadro de doença renal crônica, o que permitiu esses indivíduos receberem um enxerto renal (CHANG, 2013).

Portanto, sabendo da relação íntima entre obesidade e transplante é importante investigar a função e fenótipo das células do sistema imune que permeiam por ambos os contextos, as quais podem ser cruciais para o desenvolvimento de uma rejeição mais exacerbada.

Neste trabalho, abordaremos as DCs como um fator chave no desenvolvimento do perfil da obesidade e, conseqüentemente, no processo de rejeição exacerbada, o que já vem sendo previamente demonstrado na literatura (MACDOUGALL et al., 2018; NANKIVELL; ALEXANDER, 2010; SILVA et al., 2017; ZLOTNIKOV-KLIONSKY et al., 2015).

1.6 DCS NA OBESIDADE E NO TRANSPLANTE

Há diversos subtipos de DCs (SCHLITZER; GINHOUX, 2014) que podem atuar de forma diferente na rejeição a um enxerto. As cDC1, caracterizadas fenotipicamente como CD11c+MHCII+CD8 α +CD11b- ou CD11c+MHCII+XCR1+CD11b-, e as cDC2, caracterizadas fenotipicamente como CD11c+MHCII+CD11b+CD8 α -, são as mais estudadas no contexto do transplante

experimental (LU et al., 2009; SCHLITZER; GINHOUX, 2014). Além disso, as cDC1 também podem ser caracterizada a partir de células CD11c+MHCII+IRF8+, assim como o fenótipo CD11c+MHCII+IRF4+ pode representar as cDC2 (BROWN et al., 2019; TAMURA et al., 2005). Ambas as cDCs possuem funções primordiais na ativação de linfócitos e, conseqüentemente, no desenvolvimento da resposta imune ao enxerto transplantado. Por exemplo, as cDC1 são apresentadoras eficientes de complexos peptídeos-MHC de classe I (na maioria das vezes através de apresentação cruzada) para linfócito T CD8+, os quais desenvolvem uma resposta diretamente citotóxica ao enxerto (HARPER et al., 2015). Entretanto, foi comprovado que as cDC1, juntamente com a expressão de CD40, têm papel importante na ativação inicial de células T CD4+ *náive*, principalmente no contexto tumoral, o que pode ser aplicado para o contexto do transplante (FERRIS et al., 2020). Por outro lado, as cDC2 são eficientes em apresentar complexos peptídeos-MHC de classe II para linfócitos T CD4+, os quais são ativados e promovem o recrutamento de fagócitos e linfócitos B para realizar suas funções efetoras (BROWN et al., 2019; LU et al., 2009; MERAD; GINHOUX; COLLIN, 2008), processos característicos de rejeição aguda e crônica do enxerto, como mencionado anteriormente.

Ambas cDCs também têm relevância no desenvolvimento da síndrome metabólica instalada na obesidade. Essas células, através do *cross-talking* com adipócitos, podem regular a homeostase de produção de citocinas no tecido adiposo e, conseqüentemente, sua própria homeostase e dos órgãos em contato com esse tecido, o que pode resultar tanto em alteração na sensibilidade à insulina quanto numa inflamação basal (GHOSH et al., 2016; LIM et al., 2013; MACDOUGALL et al., 2018).

Apesar da relevância das DCs presentes no tecido adiposo durante a obesidade (CHO et al., 2016a; SUBSETS et al., 2018), há relativamente poucos estudos que focaram no perfil das DCs presentes nos órgãos linfoides secundários no contexto da obesidade.

Portanto, levando em consideração a importante função das DCs na resposta imune, mais especificamente na apresentação de aloantígenos, torna-se relevante estudar os mecanismos celulares e moleculares relacionados com sua ativação e funções, os quais tem importância na modulação do fenótipo das DCs e das células T.

1.7 MECANISMOS PARA MODULAÇÃO DO FENÓTIPO E FUNÇÃO DE DCS

Uma das maneiras de manipular o perfil e, conseqüentemente, a ativação de DCs, é promover alterações nos seus mecanismos epigenéticos (MCCAUGHAN et al., 2012; NENCIONI et al., 2007), ou seja, estudar os fatores ligados à remodelação da cromatina que impedem ou possibilitam o acesso ao DNA (KAPLAN et al., 2009; KOSSEL; LECTURE, 2019; LARCH; LAPOINTE; KORNBERG, 1987). Os principais mecanismos epigenéticos são: metilação (HORVATH; RAJ, 2018; TESCHENDORFF; RELTON, 2017), modulação por RNA não codificantes (microRNA, lncRNA, circRNA, etc.) (CHEN; YANG, 2015; DHORNE-POLLET et al., 2019) e modificação em histonas por acetilação e desacetilação (HABERLAND; MONTGOMERY; OLSON, 2009; PICKETT, 2007), o que será discutido mais profundamente aqui, com enfoque em sirtuínas.

Uma atividade enzimática que catalisa a remoção de grupos funcionais acetil de histonas foi descoberta em um extrato de timo de bezerro em 1969 (FUJIMOTO,

1969), e foram funcionalmente relacionadas com famílias de proteínas reguladoras em leveduras (GUARENTE et al., 2000), sendo chamadas de HDACs (histona desacetilases). Essas enzimas, preferencialmente atuam sobre grupos acetis terminais de resíduos de lisina, as quais são classificadas conforme a similaridade da sequência de aminoácidos. A classe I (HDAC1-HDAC4) tem similaridade de sequência com a proteína Rpd3 da levedura. A classe II (HDAC5-HDAC10) tem similaridade de sequência com a proteína Hda1 e Hos de levedura. A classe III (sirtuínas 1-7) tem similaridade de sequência com a proteína Sir2 de levedura (AVALOS; BOEKE; WOLBERGER, 2004).

Experimentalmente, estudos *in vivo* e *in vitro* mostram que inibidores de histona desacetilase (HDACi) podem aumentar os números e a função supressora de Tregs Foxp3+, promovendo sua produção de células através do remodelamento da cromatina e induzindo a acetilação da própria proteína Foxp3 (ZHANG et al., 2012). *In vitro*, o ácido suberoilânilida hidroxâmico (SAHA®, um tipo de HDACi) reduz a proporção de células Th17 na população isolada de células T CD4+ e diminui as expressões de IL-17A, IL-17F, STAT3 e ROR γ t nestas células. Além disso, SAHA® aumenta a função supressora de células Tregs, aumentando a expressão de CTLA-4, sem afetar a proliferação de células T efectoras (KIM et al., 2019; REDDY et al., 2004). Outro estudo demonstrou que o SAHA® apresenta certo sinergismo com a droga imunossupressora FK506, promovendo uma redução na rejeição de aloenxertos em camundongos (ZHANG et al., 2012).

Com relação as DCs, alguns tipos de HDACi como o ácido valpróico (VPA®) e Entinostat (MS275®) afetam a expressão de moléculas co-estimuladoras e

moléculas de adesão em DCs derivadas de monócitos em seres humanos (NENCIONI et al., 2007). Da mesma forma, a utilização de HDACi promove uma diminuição do marcador CD83, o qual está relacionado com a maturação das DCs (BROGDON et al., 2007). Outros estudos demonstraram que alterações na produção de citocinas em DCs são influenciadas pela funcionalidade das HDACs (LIU et al., 2015a; REDDY et al., 2004).

Como foi visto por Gibson e colaboradores, o butirato promoveu uma diminuição da funcionalidade das HDACs de classe I e II, que leva a uma menor secreção de citocinas como IL-12p40 e IL-6 em DCs derivadas de monócitos humanos (GIBSON, 2000). Em DCs murinas, foi observado que com a aplicação de Tricostatina A (TSA®), uma droga que induz a expressão aumentada de HDACs da classe III, bloqueou a secreção de TNF- α e IL-1 β e reduziu a expressão de TLR3 e TLR4 (ROGER et al., 2011).

Portanto, devido aos estudos realizados anteriormente, HDACs, em especial HDAC3, parecem governar a resposta inflamatória, podendo exacerbá-la ou reduzi-la, dependendo das células e do contexto que se inserem (BROGDON et al., 2007; NGUYEN et al., 2020).

1.7.1 Sirtuínas (HDAC3)

Apesar de existir muitos estudos com inibidores de HDAC em DCs, pouco atuam diretamente nas sirtuínas (SIRTs). Até o presente momento, já foram caracterizadas sete SIRTs, HDACs de classe III. As SIRTs compartilham de 22% a

50% de identidade na sequência de aminoácidos e entre 27% a 88% na identidade nos domínios catalíticos conservados (BRACHMANN et al., 1995). A estrutura da proteína SIRT possui um sítio catalítico constituído por dois domínios, que tem a função de transferir o grupo acetil de resíduos de lisina de uma proteína para uma molécula de adenina oxidada (NAD⁺)(CHANG; GUARENTE, 2014). O maior domínio das SIRTs é a dobra de *Rossmann*, a qual é altamente conservada e característica das enzimas dependentes de NAD⁺/NADH (HOUTKOOPE; PIRINEN; AUWERX, 2012). Por outro lado, o menor domínio é dependente do zinco como cofator. Apesar do zinco não atuar diretamente no processo de desacetilação, ele desempenha um papel na integridade estrutural necessária para a reação (BRUNO GHIROTTI et al., 2019; NISOLI et al., 2005). É possível encontrar SIRT1 e SIRT2 no núcleo e citoplasma, SIRT3 no núcleo e mitocôndria, SIRT4 e SIRT5 exclusivamente na mitocôndria, SIRT6 apenas no núcleo, e SIRT7 no nucléolo (FRYE, 1999). Embora as SIRTs tenham sido originalmente identificadas como HDACs, elas podem atuar também em vários outros processos biológicos sobre numerosos substratos não-histona (D. et al., 2013; MA et al., 2019; WAGNER; HIRSCHEY, 2014).

Das sete sirtuínas, a SIRT1 é a que possui a atividade mais robusta de histona deacetilase e tem sido extensivamente estudada em diferentes contextos (CANTÓ et al., 2009; D. et al., 2013; MA et al., 2019; NISOLI et al., 2005; SEPHAROSE et al., 2005). Além disso, seguindo os dados de SIRTs em DCs disponibilizados até o momento, aparentemente SIRT1 parece ter um papel de maior relevância na modulação do perfil das DCs quando comparado a outras células do sistema imune (LIU et al., 2015b).

Com relação as DCs, observou-se que a SIRT1 estava mais positivamente regulada em DCs infectadas com vírus sincicial respiratório (RSV)(ELESELA et al., 2020; OWCZARCZYK et al., 2015). Após a infecção pelo RSV, as DCs tratadas com EX-527 (inibidor seletivo de SIRT1), com RNA interferente (iRNA) para SIRT1 ou DCs de camundongos com *knockout* condicional para SIRT1, mostraram expressão gênica aumentada de citocinas pró-inflamatórias e autofagia atenuada (OWCZARCZYK et al., 2015). De maneira similar, camundongos *knockouts* para SIRT1 em células mielóides desenvolvem lesões articulares mais severas em modelo de artrite. Além disso, foi visto que as DCs desses animais possuíam um aumento da expressão de CD86 e CD80 (WOO et al., 2016). O grupo do Prof. Hans Acha-Orbea demonstrou que outras sirtuínas, como SIRT3, parecem não ter um efeito crítico para as DCs responderem a infecções por bactérias e fungos (CIARLO et al., 2017). Porém, animais com deficiência em SIRT2 possuem funções fagocíticas aumentadas e, conseqüentemente, protegem mais eficientemente os indivíduos de infecções crônicas por estafilococos (FRYE, 1999). SIRT1 em DCs está intimamente ligada a regulação de alguns fatores de transcrição, por exemplo, sabe-se que SIRT1 altera o funcionamento do regulador de interferom do tipo 1 (IRF1), e isso leva a menor polarização de células Th17 num modelo de autoimunidade (WOO et al., 2016). Em acréscimo, SIRT1 parece regular negativamente fator indutor de hipóxia 1 alpha (HIF1- α) em DCs, o que conduz a uma menor secreção de IL-12p40 e a uma maior secreção de TGF- β (LIU et al., 2015a).

1.7.2 Sirtuína 1 na resposta imune e metabolismo

A SIRT1 tem um grande potencial de modular a cromatina nas regiões das histonas H3K9, H3K14, H3K56, H4K16 e H1K26 (CHANG; GUARENTE, 2014). Essa HDAC3 já foi encontrada nas células dos músculos lisos, adipócitos, hepatócitos, além de várias células do sistema imune (BEIER et al., 2012; CHALKIADAKI; GUARENTE; GUARENTE, 2012; ELESELA et al., 2020; MIYAZAKI et al., 2014), a qual está ligada à atividade da adenosina monofosfato-quinase (AMPK) em um mecanismo bidirecional que regula a fisiologia celular, principalmente em condições de limitação de energia (LO et al., 2019). Além disso, a SIRT1 atua em fatores de transcrição importantes na regulação do metabolismo energético, como *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-Alpha* (PGC-1 α) e *Forkhead Family Of Transcription Factors 1* (FOXO1) e 3 (FOXO3) (LI et al., 2007; SEPHAROSE et al., 2005). SIRT1 está relacionada com a expressão e função de proteínas envolvidas na tolerância ao estresse (p53, HIF1- α), no reparo do DNA (via NBS1, PARP1, Ku70 e WRN) e na inflamação (NF- κ B), o que enfatiza a importância dessa molécula na resposta imune e no metabolismo celular (ALVAREZ et al., 2012; AVALOS; BOEKE; WOLBERGER, 2004; LO et al., 2019; PICARD et al., 2010; YEUNG et al., 2004).

Dessa forma, SIRT1 consegue influenciar a biogênese mitocondrial, o estresse oxidativo e a diferenciação celular, presentes em doenças neurodegenerativas (CHOI et al., 2019; ZHANG et al., 2016), câncer (HERRANZ et al., 2010; JUNG et al., 2020; LIU; MCCALL, 2013) e durante uma inflamação crônica (CHALKIADAKI; GUARENTE; GUARENTE, 2012; YOON et al., 2015).

Demonstrou-se que a administração oral de compostos ativadores de SIRT1, como resveratrol, promoveu efeitos benéficos em indivíduos que tinham uma dieta rica em gordura, sem apresentar grandes efeitos tóxicos (BAUR et al., 2006; KONINGS et al., 2014). Outro dado interessante que conecta SIRT1 com o metabolismo celular é o fato dessa HDAC promover a mobilização de ácidos graxos em adipócitos por reprimir as atividades de PPAR- γ (MACDOUGALL et al., 2018), dessa forma a adipogênese é atenuada e animais em dieta hiperlipídica têm uma melhor sobrevida na presença de uma expressão aumentada de SIRT1. Ainda, a restrição calórica aumenta consideravelmente a expressão de SIRT1 (GUARENTE, 2012), o que demonstra, portanto, uma conexão de SIRT1 com o metabolismo de lipídeos e ingestão de calorias no geral.

SIRT1 é amplamente descrita como um regulador da atividade mitocondrial, todavia há poucos relatos relacionando essa HDAC3 com seu potencial de regular vias adjacentes a mitocôndria. Por exemplo, o metabólito hormonal de vitamina D (1,25 dihidroxivitamina D₃), que se liga ao receptor de vitamina D (VDR) regula diversos processos de sinalização, interferindo no fenótipo e na função das células (BOOTH et al., 2016; LIN, 2016). O VDR possui modificações pós-traducionais de acetilação que são governadas por SIRT1, a qual tem o potencial evitar o *feedback* negativo entre o 1,25 dihidroxivitamina D e VDR proveniente da acetilação (SABIR et al., 2017).

Outro ponto interessante é a relação da geração de NAD⁺ com atividade de SIRT1 (AVALOS; BOEKE; WOLBERGER, 2004; CANTÓ; MENZIES; AUWERX, 2015; PRICE et al., 2012). Há duas vias principais para geração dessa coenzima: a

biossíntese catabólica de NAD⁺ via degradação de triptofano (biossíntese *de novo* de NAD⁺) e a via de salvamento NAD⁺ (EVANS et al., 2002; LIU et al., 2018; STONE; DARLINGTON, 2002). Ambas as vias têm sido relatadas como essenciais na produção de NAD⁺ para suprimir o funcionamento de várias etapas de vias metabólicas e de enzimas, como as sirtuínas (MINHAS et al., 2019; PRASAD et al., 1999; PRICE et al., 2012).

O triptofano é clivado por indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) ou triptofano 2,3-dioxigenase (TDO) e dá origem a quinurenina, que por sua vez segue sendo clivado por uma variedade de enzimas que, ao final, gera NAD⁺ (BADAWY, 2017). A via de salvamento de NAD⁺ é uma via cíclica de restauração de NAD⁺, que ocorre principalmente através de três precursores de NAD⁺: NAMN, NMN e NAM, sendo que sirtuínas atuam diretamente na conversão de NAD⁺ em NAM (LIU et al., 2018). A mudança da via de salvamento NAD⁺ para a via de biossíntese de triptofano tem potencial de induzir tolerância, evidenciando, portanto, a importância dessas vias na regulação de fenótipos celulares (ZHANG et al., 2019). Além disso, essa a via do triptofano promove tanto a produção e quanto secreção de quinurenina, que por sua vez tem um grande potencial tolerogênico no microambiente, principalmente pela geração de células Treg Foxp3⁺ (ELKHAL et al., 2016; RAD POUR et al., 2019). Sendo assim, essas vias podem ser peças-chave na modulação de SIRT1 e como essa HDAC modula o fenótipo das células, principalmente em DCs, as quais têm sido descritas como uma das principais células com grande atividade da via do triptofano (MONDANELLI et al., 2017; NOAKES, 2015).

Tendo em vista que ativação genética ou farmacológica da SIRT1 pode beneficiar inúmeras doenças inflamatórias em modelos murinos (CHOI et al., 2019; GANESAN et al., 2017; LIU; MCCALL, 2013; YOON et al., 2015) e aliado ao fato de que pouco tem se avaliado sobre o papel da SIRT1 no metabolismo de células imunes, como nas DCs, nosso trabalho se insere nesta perspectiva. As DCs são células importantes para indução da resposta imune ao aloenxerto, parecem desenvolver papel crucial no contexto da obesidade, neste projeto formulamos a hipótese de que SIRT1 regula diretamente a expressão citocinas pró-inflamatórias e interfere na apresentação de antígenos e no metabolismo das DCs. Como consequências destas modulações, a SIRT1 influencia na diferenciação, ativação e proliferação de subtipos de células T CD4+, as quais determinarão a aceitação ou a rejeição de um enxerto, principalmente no contexto da obesidade.

2. OBJETIVO GERAL

Investigar a função de SIRT1 na função e no fenótipo de DCs e o impacto dessa modulação no contexto do transplante de pele e/ou na obesidade experimental.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Inicialmente, usando um modelo clássico de estudo *in vitro* para avaliar a função e fenótipo de DCs, nós procuramos:

- A. Caracterizar a expressão e o papel SIRT1 no fenótipo e nas funções de DCs de linfonodos drenantes e células dendríticas da medula óssea (BMDCs), provenientes de animais magros e obesos;
- B. Diferenciar BMDCs de animais magros e obesos para avaliar o perfil metabólico e fenotípico dessas células na presença de resveratrol (RES) e Ex-527 (6-cloro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-Carbazol-1-carboxamida);
- C. Medir a atividade de SIRT1 em DCs isoladas de linfonodos drenantes e em BMDCs; e
- D. Avaliar o perfil de expressão proteica de células T CD4+ na presença de BMDCs de animais magros e obesos, com e sem RES ou EX-527.

Uma vez observado o impacto da expressão diferencial de SIRT1 no fenótipo e função das DCs de animais magros e obesos, avaliaremos como a ausência específica dessa HDAC em DCs, através da deleção condicional de *Sirt1* em células dendríticas (SIRT1^Δ), impacta a resposta imune de camundongos obesos e transplantados. Para isso, nós objetivamos:

- A. Avaliar o peso, tolerância a glicose, e resistência insulina dos camundongos SIRT1^Δ durante a obesidade induzida por dieta hiperlipídica;
- B. Avaliar a sobrevivência dos enxertos em diferentes condições, as quais envolvem camundongos WT e SIRT1^Δ magros ou obesos, sem e com transplante; e
- C. Avaliar o perfil metabólico e fenotípico de BMDCs nas diferentes condições citadas acima no tópico 1.

3. CONCLUSÃO

A SIRT1 é peça central no metabolismo de diversos tipos celulares em diferentes contextos da resposta imune. Neste trabalho, podemos concluir que:

- a. A obesidade diminui a expressão de SIRT1 em DCs de órgãos linfoides secundários e no VAT. Além disso, observamos a redução da atividade de SIRT1 em BMDCs derivados de animais obesos;
- b. A SIRT1 favorece um fenótipo tolerogênico em DCs através da redução de MHC-II, coestimuladores e produção de citocinas pró-inflamatórias (principalmente IL-12p40), além do aumento da produção de TGF- β ;
- c. Vinculado com a mudança de fenótipo nas DCs, conseguimos perceber uma reprogramação metabólica em DCs via SIRT1, o que favorece o aumento da OXPHOS ao invés da glicólise, principalmente através da regulação negativa de *Glut1* e pela regulação positiva da proteína CD36, o que por sua vez leva ao aumento de massa mitocondrial e menor $\Delta\Psi_m$, o que é característico de uma DC tolerogênica;
- d. A priori, as quantidades reduzidas de NAD⁺ pela via da quinurenina em animais obesos afeta diretamente atividade de SIRT1, pelo fato dessa HDAC ser dependente dessa coenzima. Uma das principais enzimas para geração de quinurenina, IDO1, parece ser regulada por SIRT1, o que causa a redução de quinurenina secretada pelas DCs, interferindo na geração de células Treg em órgãos linfoides secundários, no VAT e *in vitro*;
- e. A deleção de SIRT1 em DCs de animais obesos promoveu menor tolerância a glicose e maior resistência a insulina, quando comparado com aqueles que

possuem SIRT1 em DCs. Com descrito em outro estudo, verificamos que a obesidade diminuíu β -catenina em cDC1 e PPAR- γ em cDC2. Além disso, a deleção de SIRT1 agravou a redução β -catenina e PPAR- γ em cDCs durante a obesidade, o que não foi descrito em outros estudos até o momento.

- f. Como já demonstrados em estudos anteriores, animais obesos transplantados apresentaram uma rejeição antecipada do enxerto em relação aos animais magros. Porém, a ausência de SIRT1 em DCs não acelerou o processo de rejeição. Todavia, é importante ressaltar que o experimento foi repetido uma única vez e com três animais por grupo, devido especialmente ao atraso na expansão da colônia de animais durante a pandemia de COVID-19, a qual limitou nossos espaços em biotérios.

É necessário investigar mais afundo novos alvos de SIRT1 e moléculas regulem essas HDAC3 de maneira endógena ou exógena, pois HDAC3 governam a resposta imunológica de diferentes formas, como tem sido demonstrado em estudos anteriores e aqui. Por fim, SIRT1 pode oferecer um lado translacional para estudos clínicos em pacientes obesos, sendo que um dos caminhos pode ser através da regulação da sensibilidade da glicose sistêmica e do metabolismo da biossíntese de NAD⁺ em DCs.

4. REFERÊNCIAS

ABESO. **Associação Brasileira para Estudos de Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO)**. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/atitude-saudavel/mapa-obesidade#>>.

ABT, M. C. et al. Commensal Bacteria Calibrate the Activation Threshold of Innate Antiviral Immunity. **Immunity**, v. 37, n. 1, p. 158–170, 2012.

ABUL K ABBAS; ANDREW H LICHTMAN; SHIV PILLAI. **Cellular and molecular immunology**. 9. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

ADLER, B. J.; KAUSHANSKY, K.; RUBIN, C. T. Obesity-driven disruption of haematopoiesis and the bone marrow niche. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 10, n. 12, p. 737–748, 2014.

AGRAWAL, A. et al. Altered Innate Immune Functioning of Dendritic Cells in Elderly Humans: A Role of Phosphoinositide 3-Kinase-Signaling Pathway. **The Journal of Immunology**, v. 178, n. 11, p. 6912–6922, 2007.

AHMADIAN, M. et al. Ppar γ signaling and metabolism: The good, the bad and the future. **Nature Medicine**, v. 19, n. 5, p. 557–566, 2013.

AKAMATSU, M. et al. Conversion of antigen-specific effector/memory T cells into Foxp3-expressing Treg cells by inhibition of CDK8/19. **Science Immunology**, v. 4, n. 40, p. 1–17, 2019.

AKIMOVA, T. et al. Targeting sirtuin-1 alleviates experimental autoimmune colitis by induction of Foxp3 + T-regulatory cells. **Mucosal Immunology**, v. 7, n. 5, p. 1209–

1220, 2014.

ALVAREZ, Y. et al. Sirtuin 1 is a key regulator of the interleukin-12 p70/interleukin-23 balance in human dendritic cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 42, p. 35689–35701, 2012.

AMANO, S. U. et al. Local proliferation of macrophages contributes to obesity-associated adipose tissue inflammation. **Cell Metabolism**, v. 19, n. 1, p. 162–171, 2014.

ANDRADE-OLIVEIRA, V.; CÂMARA, N. O. S.; MORAES-VIEIRA, P. M. Adipokines as Drug Targets in Diabetes and Underlying Disturbances. **Journal of Diabetes Research**, v. 2015, n. Figure 1, p. 1–11, 2015.

ARMSTRONG, K. A. et al. Impact of obesity on renal transplant outcomes. n. i, p. 405–413, 2005.

ATKINSON, L.; MOLITCH, E.; DAHMS, T. Use of anthropometric weight loss _ 3 to assess. **Analysis**, n. June, p. 769–773, 2018.

AVALOS, J. L.; BOEKE, J. D.; WOLBERGER, C. Structural basis for the mechanism and regulation of Sir2 enzymes. **Molecular Cell**, v. 13, n. 5, p. 639–648, 2004.

AYARI, A. et al. Influenza infection rewires energy metabolism and induces browning features in adipose cells and tissues. **Communications Biology**, v. 3, n. 1, 2020.

AYNE, W. I. D. P.; ATAS, A. R. J. M. Are wound complications after a kidney transplant more common with modern immunosuppression? v. 72, n. 12, p. 1920–1923, 2013.

BADAWY, A. A. B. Kynurenine pathway of tryptophan metabolism: Regulatory and functional aspects. **International Journal of Tryptophan Research**, v. 10, n. 1, 2017.

BAUR, A. et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. **Nature**, v. 444, n. 7117, p. 337–342, 2006.

BEIER, U. H. et al. Sirtuin-1 Targeting Promotes Foxp3+ T-Regulatory Cell Function and Prolongs Allograft Survival. **Molecular and Cellular Biology**, v. 31, n. 5, p. 1022–1029, 2011.

BEIER, U. H. et al. Histone deacetylases 6 and 9 and sirtuin-1 control Foxp3+ regulatory T cell function through shared and isoform-specific mechanisms. **Science Signaling**, v. 5, n. 229, p. 1–10, 2012.

BENADOR, I. Y. et al. Mitochondria Bound to Lipid Droplets Have Unique Bioenergetics, Composition, and Dynamics that Support Lipid Droplet Expansion. **Cell Metabolism**, v. 27, n. 4, p. 869- 885.e6, 2018.

BERTOLA, A. et al. Identification of Adipose Tissue Dendritic Cells Correlated With Obesity-Associated Insulin-Resistance and Inducing Th17 Responses in Mice and Patients. **Diabetes**, v. 5, n. 24, p. 2238–2247, 2012.

BILWANI, F. A.; KNIGHT, K. L. Adipocyte-Derived Soluble Factor(s) Inhibits Early Stages of B Lymphopoiesis. **The Journal of Immunology**, v. 189, n. 9, p. 4379–4386, 2012.

BOOTH, D. R. et al. Cistronic and genetic evidence that the Vitamin D receptor

mediates susceptibility to latitude-dependent autoimmune diseases. **Genes and Immunity**, v. 17, n. 4, p. 213–219, 2016.

BOUTAYEB A, M. AND M. S. Obesity and liver transplantation. **Clinics in Surgery**, v. 2, n. December 2013, p. 1–5, 2017.

BRACHMANN, C. B. et al. The SIR2 gene family , conserved silencing , cell cycle progression , and chromosome stability. **Genes & Development**, v. 9, p. 2888, 1995.

BROGDON, J. L. et al. Histone deacetylase activities are required for innate immune cell control of Th1 but not Th2 effector cell function. **Blood**, v. 109, n. 3, p. 1123–1130, 2007.

BROWN, C. C. et al. Transcriptional Basis of Mouse and Human Dendritic Cell Heterogeneity. **Cell**, v. 179, n. 4, p. 846- 863.e24, 2019.

BRUNO GHIROTTI, FERNANDA FERNANDES TERRA, NIELS OLSEN SARAIVA CÂMARA, P. J. B. Sirtuins in B lymphocytes metabolism and function. **World Journal of Experimental Medicine**, v. 9, n. 1, p. 1–13, 2019.

ÇAKMUR, H. Obesity as a Growing Public Health Problem. **Adiposity - Epidemiology and Treatment Modalities**, 2017.

CAMPESATO, L. F. et al. Blockade of the AHR restricts a Treg-macrophage suppressive axis induced by L-Kynurenine. **Nature Communications**, v. 11, n. 1, p. 1–11, 2020.

CANTÓ, C. et al. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD + metabolism and SIRT1 activity. **Nature**, v. 458, n. 7241, p. 1056–1060, 2009.

CANTÓ, C.; MENZIES, K. J.; AUWERX, J. NAD⁺ Metabolism and the Control of Energy Homeostasis: A Balancing Act between Mitochondria and the Nucleus. **Cell Metabolism**, v. 22, n. 1, p. 31–53, 2015.

CAO, X. et al. Granzyme B and Perforin Are Important for Regulatory T Cell-Mediated Suppression of Tumor Clearance. **Immunity**, v. 27, n. 4, p. 635–646, 2007.

CHALKIADAKI, A.; GUARENTE, L.; GUARENTE, L. Article High-Fat Diet Triggers Inflammation-Induced Cleavage of SIRT1 in Adipose Tissue To Promote Metabolic Dysfunction. **Cell Metabolism**, v. 16, n. 2, p. 180–188, 2012.

CHANG, H. C.; GUARENTE, L. SIRT1 and other sirtuins in metabolism. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 25, n. 3, p. 138–145, 2014.

CHANG, M. Obesity and Cancer Risk: Recent Review and Evidence Karen NIH Public Access. **Curr Oncol Rep.**, v. 13, n. 1, p. 71–76, 2013.

CHAO, S. C. et al. Induction of sirtuin-1 signaling by resveratrol induces human chondrosarcoma cell apoptosis and exhibits antitumor activity. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1–11, 2017.

CHARAN, J.; KANTHARIA, N. How to calculate sample size in animal studies? **Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics**, v. 4, n. 4, p. 303–306, 2013.

CHEN, L.; YANG, L. Regulation of circRNA biogenesis. n. April, p. 381–388, 2015.

CHEN, X. et al. Tumor-derived CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells inhibit dendritic cells function by CTLA-4. **Pathology Research and Practice**, v. 213, n. 3, p. 245–249, 2017.

CHINEN, T. et al. An essential role for the IL-2 receptor in T reg cell function. **Nature Immunology**, v. 17, n. 11, p. 1322–1333, 2016.

CHO, K. W. et al. Adipose Tissue Dendritic Cells Are Independent Contributors to Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance. **The Journal of Immunology**, v. 197, n. September, p. 3650–3661, 2016a.

CHO, K. W. et al. Adipose Tissue Dendritic Cells Are Independent Contributors to Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance. **The Journal of Immunology**, v. 197, n. 9, p. 3650–3661, 2016b.

CHOCARRO-CALVO, A. et al. Glucose-Induced β -Catenin Acetylation Enhances Wnt Signaling in Cancer. **Molecular Cell**, v. 49, n. 3, p. 474–486, 2013.

CHOI, I. et al. SIRT1 in Astrocytes Regulates Glucose Metabolism and Reproductive Function. **Endocrinology**, v. 160, n. March, p. 1547–1560, 2019.

CHOUGNET, C. A. et al. Loss of Phagocytic and Antigen Cross-Presenting Capacity in Aging Dendritic Cells Is Associated with Mitochondrial Dysfunction. **The Journal of Immunology**, v. 195, n. 6, p. 2624–2632, 2015.

CIARLO, E. et al. Sirtuin 3 deficiency does not alter host defenses against bacterial and fungal infections. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1–10, 2017.

COLLINS, N. et al. The Bone Marrow Protects and Optimizes Immunological Memory during Dietary Restriction. **Cell**, v. 178, n. 5, p. 1088–1101.e15, 2019.

COLLISON, L. W. et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. **Nature**, v. 450, n. 7169, p. 566–569, 2007.

COOL, B. et al. Identification and characterization of a small molecule AMPK activator that treats key components of type 2 diabetes and the metabolic syndrome.

Cell Metabolism, v. 3, n. 6, p. 403–416, 2006.

CORTESE, M.; SINCLAIR, C.; PULENDRAN, B. Translating glycolytic metabolism to innate immunity in dendritic cells. **Cell Metabolism**, v. 19, n. 5, p. 737–739, 2014.

CORTEZ, M. et al. A high-fat diet increases IL-1, IL-6, and TNF- α production by increasing NF- κ b and attenuating PPAR- γ expression in bone marrow mesenchymal stem cells. **Inflammation**, v. 36, n. 2, p. 379–386, 2013.

COUNCIL OF EUROPE; IBEROAMERICAN NETWORK/COUNCIL; WORLDWIDE NETWORK FOR BLOOD & MARROW TRANSPLANTATION (WBMT); WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO); ORGANIZACIÓN NACIONAL DE TRASPLANTES (ONT). **GODT: Global Organization on Donation and Transplantation**.

CUI, X. et al. Inactivation of Sirt1 in mouse livers protects against endotoxemic liver injury by acetylating and activating NF- κ B. **Cell Death and Disease**, v. 7, n. 10, p. 1–11, 2016.

D., W. et al. Resveratrol, a sirtuin 1 activator, increases IL-6 production by peripheral blood mononuclear cells of patients with knee osteoarthritis. **Clinical Epigenetics**, v. 5, n. 1, p. 10, 2013.

DAENTHANASANMAK, A. et al. Targeting Sirt-1 controls GVHD by inhibiting T-cell allo-response and promoting Treg stability in mice. **Blood**, v. 133, n. 3, p. 266–279, 2019.

DAUSSET, P. J. Iso-leuco-anticorps. **Acta Haematol**, v. 166, n. May, p. 156–166, 1958.

DE GREGORIO, E. et al. Relevance of SIRT1-NF- κ B axis as therapeutic target to ameliorate inflammation in liver disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 11, p. 1–24, 2020.

DE VADDER, F. et al. Microbiota-Produced Succinate Improves Glucose Homeostasis via Intestinal Gluconeogenesis. **Cell Metabolism**, v. 24, n. 1, p. 151–157, 2016.

DENG, T. et al. Class II Major Histocompatibility Complex Plays an Essential Role in Obesity-Induced Adipose Inflammation. **Cell Metabolism**, v. 17, n. March, p. 411–422, 2013.

DHORNE-POLLET, S. et al. The miRNA-targeted transcriptome of porcine alveolar macrophages upon infection with Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus. n. June 2017, p. 1–15, 2019.

DICK, A. S. et al. Liver Transplantation at the Extremes of the. p. 968–977, 2009.

DING, L.; MORRISON, S. J. Haematopoietic stem cells and early lymphoid progenitors occupy distinct bone marrow niches. **Nature**, v. 495, n. 7440, p. 231–235, 2013.

DONG, L. et al. Crucial role of histone deacetylase SIRT1 in myeloid-derived suppressor cell-mediated reprogramming of CD4⁺ T-cell differentiation. **Cellular and Molecular Immunology**, v. 17, n. 7, p. 785–787, 2020.

EISENBARTH, S. C. Dendritic cell subsets in T cell programming: location dictates function. **Nature Reviews Immunology**, v. 19, n. 2, p. 89–103, 2019.

ELESELA, S. et al. Sirtuin 1 regulates mitochondrial function and immune homeostasis in respiratory syncytial virus infected dendritic cells. **PLoS Pathogens**, v. 16, n. 2, p. 1–22, 2020.

ELKHAL, A. et al. NAD⁺ regulates Treg cell fate and promotes allograft survival via a systemic IL-10 production that is CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ T cells independent. **Scientific Reports**, v. 6, n. March, p. 1–12, 2016.

ENDO, Y. et al. Obesity drives Th17 cell differentiation by inducing the lipid metabolic kinase, ACC1. **Cell Reports**, v. 12, n. 6, p. 1042–1055, 2015.

EVANS, J. et al. LC/MS analysis of NAD biosynthesis using stable isotope pyridine precursors. **Analytical Biochemistry**, v. 306, n. 2, p. 197–203, 2002.

FERREIRA, F. S. et al. Kynurenic Acid Restores Nrf2 Levels and Prevents Quinolinic Acid-Induced Toxicity in Rat Striatal Slices. **Molecular Neurobiology**, v. 55, n. 4, p. 8538–8549, 2018.

FERRIS, S. T. et al. cDC1 prime and are licensed by CD4⁺ T cells to induce anti-tumour immunity. **Nature**, v. 584, n. 7822, p. 624–629, 2020.

FRESCAS, D.; VALENTI, L.; ACCILI, D. Nuclear trapping of the forkhead transcription factor FoxO1 via sirt-dependent deacetylation promotes expression of glucogenetic genes. **Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 21, p. 20589–20595, 2005.

FRIEDMAN, J. M. A war on obesity, not the obese. **Science**, v. 299, n. 5608, p. 856–858, 2003.

FRYE, R. A. Characterization of five human cDNAs with homology to the yeast SIR2

gene: Sir2-like proteins (Sirtuins) metabolize NAD and may have protein ADP-ribosyltransferase activity. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 260, n. 1, p. 273–279, 1999.

FUJIMOTO, A. I. AND D. Enzymatic deacetylation of histone. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 36, n. 1, p. 32 ، ص 117, 1969.

GAN, H. et al. B cell Sirt1 deacetylates histone and non-histone proteins for epigenetic modulation of AID expression and the antibody response. **Science Advances**, v. 6, n. 14, p. 1–18, 2020.

GANESAN, R. et al. Salmonella Typhimurium disrupts Sirt1/AMPK checkpoint control of mTOR to impair autophagy. **PLoS Pathogens**, v. 13, n. 2, p. 1–22, 2017.

GARCÍA NORES, G. D. et al. Obesity but not high-fat diet impairs lymphatic function. **International Journal of Obesity**, v. 40, n. 10, p. 1582–1590, 2016.

GERTZ, M. et al. Ex-527 inhibits Sirtuins by exploiting their unique NAD⁺-dependent deacetylation mechanism. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 110, n. 30, p. 2772–2781, 2013.

GHISAYS, F. et al. The N-Terminal Domain of SIRT1 Is a Positive Regulator of Endogenous SIRT1-Dependent Deacetylation and Transcriptional Outputs. **Cell Reports**, v. 10, n. 10, p. 1665–1673, 2015.

GHOSH, A. R. et al. Adipose recruitment and activation of plasmacytoid dendritic cells fuel metaflammation. **Diabetes**, v. 65, n. 11, p. 3440–3452, 2016.

GIANG, S.; LA CAVA, A. IRF1 and BATF: Key drivers of type 1 regulatory T-cell

differentiation. **Cellular and Molecular Immunology**, v. 14, n. 8, p. 652–654, 2017.

GIBSON, P. R. The intracellular target of butyrate's actions: HDAC or HDON'T? **Gut**, v. 46, n. 4, p. 447–448, 2000.

GLASS, C. K.; OGAWA, S. Combinatorial roles of nuclear receptors in inflammation and immunity. **Nature Reviews Immunology**, v. 6, n. 1, p. 44–55, 2006.

GO, C. Z.; UYSAL, K. T.; MAEDA, K. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. **Nature**, v. 2, n. November, p. 10–13, 2002.

GÖKHAN S. HOTAMISLIG. Inflammation and metabolic disorder. **Nature, insight Review**, v. 444, n. 10.1038/nature05485, p. 860–867, 2006.

GÓMEZ-CABAÑAS, L. et al. Immunological Synapse Formation Induces Mitochondrial Clustering and Mitophagy in Dendritic Cells. **The Journal of Immunology**, v. 202, n. 6, p. 1715–1723, 2019.

GRAJALES-REYES, G. E. et al. Batf3 maintains autoactivation of Irf8 for commitment of a CD8 α + conventional DC clonogenic progenitor. **Nature Immunology**, v. 16, n. 7, p. 708–717, 2015.

GUAK, H. et al. Glycolytic metabolism is essential for CCR7 oligomerization and dendritic cell migration. **Nature Communications**, v. 9, n. 1, p. 1–12, 2018.

GUARENTE, L. et al. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. **Nature**, v. 403, n. 6771, p. 795–800, 2000.

GUARENTE, L. Sirtuins And Calorie Restriction. **Nature Reviews Molecular Cell**

Biology, v. 13, n. February, p. 4288, 2012.

HABERLAND, M.; MONTGOMERY, R. L.; OLSON, E. N. The many roles of histone deacetylases in development and physiology: Implications for disease and therapy. **Nature Reviews Genetics**, v. 10, n. 1, p. 32–42, 2009.

HALLORAN, P. F. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. July, p. 2715–2729, 2004.

HAMDULAY, S. S. et al. Synergistic Therapeutic Vascular Cytoprotection against Complement-Mediated Injury Induced via a PKC α -, AMPK-, and CREB-Dependent Pathway. **The Journal of Immunology**, v. 192, n. 9, p. 4316–4327, 2014.

HANNIBAL, T. D. et al. Deficiency in plasmacytoid dendritic cells and type I interferon signalling prevents diet-induced obesity and insulin resistance in mice. **Diabetes**, v. 60, n. 10, p. 2033–2041, 2017.

HARPER, S. J. F. et al. CD8 T-cell recognition of acquired alloantigen promotes acute allograft rejection. **PNAS**, v. 112, n. 41, p. 12788–12793, 2015.

HARRISON, G. G.; PH, D. Height-Weight Tables. n. 9, 2016.

HERRANZ, D. et al. Sirt1 improves healthy ageing and protects from metabolic syndrome-associated cancer. **Nature Communications**, v. 1001, n. April, p. 1–8, 2010.

HODA BADR, CINDY L. CARMACK, DEBORAH A. KASHY, MASSIMO CRISTOFANILLI, AND T. A. R. Role of Fatty-acid Synthesis in Dendritic Cell Generation and Function. **The Journal of Immunology**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2011.

HORVATH, S.; RAJ, K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. **Nature Reviews Genetics**, 2018.

HOTAMISLIGIL, G. S.; SHARGILL, N. S.; SPIEGELMAN, B. M. Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor - α : Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. **Science**, v. 259, n. January, p. 87–92, 1993.

HOUTKOOOPER, R. H.; PIRINEN, E.; AUWERX, J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. **Nature Molecular Cell Biology**, v. 13, n. April, p. 225–238, 2012.

HOWITZ, K. T. et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. **Nature**, v. 425, n. 6954, p. 191–196, 2003.

HU, F. B. et al. Inflammatory Markers and Risk of Developing Type 2 Diabetes in Women. **Diabetes**, v. 53, n. March, p. 693–700, 2000.

HUANG, W. et al. ITK signalling via the Ras/IRF4 pathway regulates the development and function of Tr1 cells. **Nature Communications**, v. 8, n. May, p. 1–15, 2017.

HUI, X. et al. Adipocyte SIRT 1 controls systemic insulin sensitivity by modulating macrophages in adipose tissue. **EMBO reports**, v. 18, n. 4, p. 645–657, 2017.

JAISSWAL, A. K. et al. Dendritic Cell-Restricted Progenitors Contribute to Obesity-Associated Airway Inflammation via Adam17-p38 MAPK-Dependent Pathway. **Frontiers in Immunology**, v. 11, n. February, p. 1–15, 2020.

JEONG, I. K. et al. Inhibition of NF- κ B prevents high glucose-induced proliferation and plasminogen activator inhibitor-1 expression in vascular smooth muscle cells. **Experimental and Molecular Medicine**, v. 43, n. 12, p. 684–692, 2011.

JIMENEZ-GOMEZ, Y. et al. Resveratrol improves adipose insulin signaling and reduces the inflammatory response in adipose tissue of rhesus monkeys on high-fat, high-sugar diet. **Cell Metabolism**, v. 18, n. 4, p. 533–545, 2013.

JOETHAM, A. et al. Naturally Occurring Lung CD4 + CD25 + T Cell Regulation of Airway Allergic Responses Depends on IL-10 Induction of TGF- β . **The Journal of Immunology**, v. 178, n. 3, p. 1433–1442, 2007.

JOGL, G.; TONG, L. Crystal structure of carnitine acetyltransferase and implications for the catalytic mechanism and fatty acid transport. **Cell**, v. 112, n. 1, p. 113–122, 2003.

JUNG, T. et al. Deacetylation by SIRT1 promotes the tumor-suppressive activity of HINT1 by enhancing its binding capacity for β -catenin or MITF in colon cancer and melanoma cells. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 12276, n. May, p. 1–15, 2020.

KANG, H. et al. Astaxanthin inhibits alcohol-induced inflammation and oxidative stress in macrophages in a sirtuin 1-dependent manner. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 85, n. 2, p. 1–9, 2020.

KAPLAN, N. et al. The DNA-encoded nucleosome organization of a eukaryotic genome. **Nature**, v. 458, n. 7236, p. 362–366, 2009.

KARRECI, E. S. et al. Human regulatory T cells undergo self-inflicted damage via granzyme pathways upon activation. **JCI Insight**, v. 2, n. 21, p. 1–14, 2017.

KATSUYAMA, E. et al. The CD38/NAD/SIRTUIN1/EZH2 Axis Mitigates Cytotoxic CD8

T Cell Function and Identifies Patients with SLE Prone to Infections. **Cell Reports**, v. 30, n. 1, p. 112- 123.e4, 2020.

KAUPPINEN, A. et al. Antagonistic crosstalk between NF- κ B and SIRT1 in the regulation of inflammation and metabolic disorders. **Cellular Signalling**, v. 25, n. 10, p. 1939–1948, 2013.

KEIRAN, N. et al. SUCNR1 controls an anti-inflammatory program in macrophages to regulate the metabolic response to obesity. **Nature Immunology**, v. 20, n. 5, p. 581–592, 2019.

KIM, D. S. et al. Suberoylanilide Hydroxamic Acid Attenuates Autoimmune Arthritis by Suppressing Th17 Cells through NR1D1 Inhibition. **Mediators of Inflammation**, v. 2019, 2019.

KIM, K. E. et al. Myeloid-specific SIRT1 deletion aggravates hepatic inflammation and steatosis in high-fat diet-fed mice. **Korean Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 19, n. 5, p. 451–460, 2015.

KLEIN, M.; BOPP, T. Cyclic AMP represents a crucial component of treg cell-mediated immune regulation. **Frontiers in Immunology**, v. 7, n. AUG, p. 1–5, 2016.

KOH, A. et al. From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. **Cell**, v. 165, n. 6, p. 1332–1345, 2016.

KONINGS, E. et al. The effects of 30 days resveratrol supplementation on adipose tissue morphology and gene expression patterns in obese men. **International Journal of Obesity**, v. 38, n. 3, p. 470–473, 2014.

KOSSEL, A.; LECTURE, N. Albrecht Kossel The Chemical Composition of the Cell Nucleus. p. 1–16, 2019.

KOZAKO, T. et al. Novel small-molecule SIRT1 inhibitors induce cell death in adult T-cell leukaemia cells. **Scientific Reports**, v. 5, p. 1–14, 2015.

KWON, H.-S. et al. Three Novel Acetylation Sites in the Foxp3 Transcription Factor Regulate the Suppressive Activity of Regulatory T Cells. **The Journal of Immunology**, v. 188, n. 6, p. 2712–2721, 2012.

LARCH, Y.; LAPOINTE, J. W.; KORNBERG, R. D. Nucleosomes Inhibit the Initiation of Transcription but Allow Chain Elongation with the Displacement of Histones. v. 49, p. 203–210, 1987.

LEDERER, D. J. et al. Obesity and Underweight Are Associated with an Increased Risk of Death after Lung Transplantation. n. 13, 2008.

LEE, J. O. et al. E3 ubiquitin ligase, WWP1, interacts with AMPK α 2 and down-regulates its expression in skeletal muscle C2C12 cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 288, n. 7, p. 4673–4680, 2013.

LEGUTKO, A. et al. Sirtuin 1 Promotes Th2 Responses and Airway Allergy by Repressing Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Activity in Dendritic Cells. **The Journal of Immunology**, v. 187, n. 9, p. 4517–4529, 2011.

LENZ, M. et al. Adipose tissue in health and disease through the lens of its building blocks. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1–14, 2020.

LI, Q. et al. Tolerogenic Phenotype of IFN- γ -Induced IDO + Dendritic Cells Is

Maintained via an Autocrine IDO–Kynurenine/AhR–IDO Loop . **The Journal of Immunology**, v. 197, n. 3, p. 962–970, 2016.

LI, X. et al. SIRT1 Deacetylates and Positively Regulates the Nuclear Receptor LXR. **Molecular Cell**, v. 28, n. 1, p. 91–106, 2007.

LIM, J. et al. Diet-induced obesity, adipose inflammation, and metabolic dysfunction correlating with PAR2 expression are attenuated by PAR2 antagonism. **FASEB Journal**, v. 27, n. 12, p. 4757–4767, 2013.

LIMAGNE, E. et al. Sirtuin-1 Activation Controls Tumor Growth by Impeding Th17 Differentiation via STAT3 Deacetylation. **Cell Reports**, v. 19, n. 4, p. 746–759, 2017.

LIN, R. Crosstalk between Vitamin D metabolism, VDR signalling, and innate immunity. **BioMed Research International**, v. 2016, n. 2, 2016.

LIU, G. et al. Dendritic cell SIRT1–HIF1 α axis programs the differentiation of CD4 + T cells through IL-12 and TGF- β 1 . **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 9, p. E957–E965, 2015a.

LIU, G. et al. Dendritic cell SIRT1 – HIF1 α axis programs the differentiation of CD4 + T cells through IL-12 and TGF- β 1. **PNAS**, v. 112, n. October, p. E957–E965, 2015b.

LIU, H. W. et al. Pharmacological bypass of NAD⁺ salvage pathway protects neurons from chemotherapy-induced degeneration. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 115, n. 42, p. 10654–10659, 2018.

LIU, T. et al. NF- κ B signaling in inflammation. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 2, n. April, 2017.

LIU, T. F.; MCCALL, C. E. Deacetylation by SIRT1 Reprograms Inflammation and Cancer. **Genes & Cancer**, v. 4, n. April, p. 135–147, 2013.

LO, M. C. et al. Camptothecin activates SIRT1 to promote lipid catabolism through AMPK/FoxO1/ATGL pathway in C 2 C 12 myogenic cells. **Archives of Pharmacal Research**, 2019.

LONČAR, D. et al. Cardiovascular disease in kidney transplant patients. **Acta Medica Saliniana**, v. 46, n. 1, p. 32–39, 2017.

LU, J. et al. Adipose tissue-resident immune cells in obesity and type 2 diabetes. **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. MAY, p. 1–12, 2019.

LU, T. X. et al. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting. **Annu Rev Immunol**, v. 41, n. 9, p. 15–25, 2009.

LUO, Y. et al. Microbiota from Obese Mice Regulate Hematopoietic Stem Cell Differentiation by Altering the Bone Niche. **Cell Metabolism**, v. 22, n. 5, p. 886–894, 2015.

MA, L. et al. Serum SIRT1 is Associated with Frailty and Adipokines in Older Adults. **Journal of Nutrition, Health and Aging**, v. 23, n. 3, p. 246–250, 2019.

MACDOUGALL, C. E. et al. Visceral Adipose Tissue Immune Homeostasis Is Regulated by the Crosstalk between Adipocytes and Dendritic Cell Subsets. **Cell Metabolism**, v. 27, n. 3, p. 588- 601.e4, 2018.

MACIA, L. et al. Impairment of Dendritic Cell Functionality and Steady-State Number

in Obese Mice. **The Journal of Immunology**, v. 177, n. 9, p. 5997–6006, 2006.

MANNA, S. K.; MUKHOPADHYAY, A.; AGGARWAL, B. B. Resveratrol Suppresses TNF-Induced Activation of Nuclear Transcription Factors NF- κ B, Activator Protein-1, and Apoptosis: Potential Role of Reactive Oxygen Intermediates and Lipid Peroxidation. **The Journal of Immunology**, v. 164, n. 12, p. 6509–6519, 2000.

MARKEES, T. G. et al. Long-term survival of skin allografts induced by donor splenocytes and anti-CD154 antibody in thymectomized mice requires CD4⁺ T cells, interferon- γ , and CTLA4. **Journal of Clinical Investigation**, v. 101, n. 11, p. 2446–2455, 1998.

MARKS, E. et al. Regulation of IL-12p40 by HIF controls Th1/Th17 responses to prevent mucosal inflammation. **Mucosal Immunology**, v. 10, n. 5, p. 1224–1236, 2017.

MCCAUGHAN, J. A. et al. Epigenetics : Time to Translate Into Transplantation. v. 94, n. 1, p. 1–7, 2012.

MERAD, M.; GINHOUX, F.; COLLIN, M. Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells. **Nature Reviews Immunology**, v. 8, n. 12, p. 935–947, 2008.

MICHELET, X. et al. Metabolic reprogramming of natural killer cells in obesity limits antitumor responses. **Nature Immunology**, v. 19, n. 12, p. 1330–1340, 2018.

MILLER, A. A.; SPENCER, S. J. Obesity and neuroinflammation: A pathway to cognitive impairment. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 42, p. 10–21, 2014.

MILLS, E. L. et al. Succinate Dehydrogenase Supports Metabolic Repurposing of Mitochondria to Drive Inflammatory Macrophages. **Cell**, v. 167, n. 2, p. 457- 470.e13, 2016.

MINHAS, P. S. et al. Macrophage de novo NAD⁺ synthesis specifies immune function in aging and inflammation. **Nature Immunology**, v. 20, n. 1, p. 50–63, 2019.

MIYAZAKI, Y. et al. A novel microRNA-132-sirtuin-1 axis underlies aberrant B-cell cytokine regulation in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. **PLoS ONE**, v. 9, n. 8, p. 1–7, 2014.

MONDANELLI, G. et al. A Relay Pathway between Arginine and Tryptophan Metabolism Confers Immunosuppressive Properties on Dendritic Cells. **Immunity**, v. 46, n. 2, p. 233–244, 2017.

MORAES-VIEIRA, P. M. M.; SILVA, H. M.; TAKENAKA, M. C. S. Differential monocyte STAT6 activation and CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ T cells in kidney operational tolerance transplanted individuals. v. 71, p. 442–450, 2010.

MORITA, Y. et al. Resveratrol promotes expression of SIRT1 and StAR in rat ovarian granulosa cells: An implicative role of SIRT1 in the ovary. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 10, p. 1–10, 2012.

NANKIVELL, B. J.; ALEXANDER, S. I. Rejection of the Kidney Allograft. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. October, p. 1451–1462, 2010.

NAPETSCHNIG, J.; WU, H. Molecular basis of NF- κ B signaling. **Annual Review of Biophysics**, v. 42, n. 1, p. 443–468, 2013.

NAWAZ, A. et al. Sirt1 activator induces proangiogenic genes in preadipocytes to rescue insulin resistance in diet-induced obese mice. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–10, 2018.

NENCIONI, A. et al. Histone deacetylase inhibitors affect dendritic cell differentiation and immunogenicity. **Clinical Cancer Research**, v. 13, n. 13, p. 3933–3941, 2007.

NEWTON, R.; PRIYADHARSHINI, B.; TURKA, L. A. Immunometabolism of regulatory T cells. **Nature Immunology**, v. 17, n. 6, p. 618–625, 2016.

NGUYEN, H. C. B. et al. Dichotomous engagement of HDAC3 activity governs inflammatory responses. **Nature**, v. 584, n. 7820, p. 286–290, 2020.

NIKSERESHT, S.; KHODAGHOLI, F.; AHMADIANI, A. Protective effects of ex-527 on cerebral ischemia–reperfusion injury through necroptosis signaling pathway attenuation. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 2, p. 1816–1826, 2019.

NISOLI, E. et al. Cell biology: Calorie restriction promotes mitochondrial biogenesis by inducing the expression of eNOS. **Science**, v. 310, n. 5746, p. 314–317, 2005.

NOAKES, R. The aryl hydrocarbon receptor: A review of its role in the physiology and pathology of the integument and its relationship to the tryptophan metabolism. **International Journal of Tryptophan Research**, v. 8, n. 1, p. 7–18, 2015.

NOMURA, M. et al. Fatty acid oxidation in macrophage polarization. **Nature Immunology**, v. 17, n. 3, p. 216–217, 2016.

NORIEGA, L. G. et al. CREB and ChREBP oppositely regulate SIRT1 expression in response to energy availability. **EMBO Reports**, v. 12, n. 10, p. 1069–1076, 2011.

O'NEILL, H. M.; HOLLOWAY, G. P.; STEINBERG, G. R. AMPK regulation of fatty acid metabolism and mitochondrial biogenesis: Implications for obesity. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 366, n. 2, p. 135–151, 2013.

OWCZARCZYK, A. B. et al. Sirtuin 1 Regulates Dendritic Cell Activation and Autophagy during Respiratory Syncytial Virus-Induced Immune Responses. **The Journal of Immunology**, v. 195, n. 4, p. 1637–1646, 2015.

PARK, J. et al. Obesity and cancer - Mechanisms underlying tumour progression and recurrence. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 10, n. 8, p. 455–465, 2014.

PARK, S. H. et al. Phosphorylation-activity relationships of AMPK and acetyl-CoA carboxylase in muscle. **Journal of Applied Physiology**, v. 92, n. 6, p. 2475–2482, 2002.

PATENTE, T. A.; PELGROM, L. R.; EVERTS, B. Dendritic cells are what they eat: how their metabolism shapes T helper cell polarization. **Current Opinion in Immunology**, v. 58, n. 4, p. 16–23, 2019.

PICARD, F. et al. Sirt1 promoted fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR- γ . v. 429, n. 6993, p. 771–776, 2010.

PICKETT, J. A protective HAT. **Nature Reviews Genetics**, v. 8, n. March, p. 178–179, 2007.

PISCHON, T.; SHARMA, A. M. Obesity as a risk factor in renal transplant patients. p. 14–17, 2001.

PLUBELL, D. L. et al. GM-CSF driven myeloid cells in adipose tissue link weight gain

and insulin resistance via formation of 2-aminoadipate. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–12, 2018.

POLLARD, A. E. et al. AMPK activation protects against diet-induced obesity through Ucp1-independent thermogenesis in subcutaneous white adipose tissue. **Nature Metabolism**, v. 1, n. 3, p. 340–349, 2019.

PRASAD, G. S. et al. Crystal structure of transhydrogenase domain III at 1.2 Å resolution. **Nature Structural Biology**, v. 6, n. 12, p. 1126–1131, 1999.

PRICE, N. L. et al. SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function. **Cell Metabolism**, v. 15, n. 5, p. 675–690, 2012.

QIANG, L. et al. Brown remodeling of white adipose tissue by SirT1-dependent deacetylation of Pparg. **Cell**, v. 150, n. 3, p. 620–632, 2012.

QUANTE, M. et al. Obesity-related immune responses and their impact on surgical outcomes. **International Journal of Obesity**, v. 39, n. 6, p. 877–883, 2015.

QUINTANA, F. J. et al. Control of Treg and TH17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. **Nature**, v. 453, n. 7191, p. 65–71, 2008.

RAD POUR, S. et al. Exhaustion of CD4⁺ T-cells mediated by the Kynurenine Pathway in Melanoma. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–11, 2019.

REDDY, P. et al. Histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid reduces acute graft-versus-host disease and preserves graft-versus-leukemia effect. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 101, n. 11, p. 3921–3926,

2004.

REINHARDT, R. L. et al. Visualization of IL-12/23p40 In Vivo Reveals Immunostimulatory Dendritic Cell Migrants that Promote Th1 Differentiation. **The Journal of Immunology**, v. 177, n. 3, p. 1618–1627, 2006.

ROGER, T. et al. Histone deacetylase inhibitors impair innate immune responses to Toll-like receptor agonists and to infection. **Blood**, v. 117, n. 4, p. 1205–1217, 2011.

ROTHHAMMER, V.; QUINTANA, F. J. The aryl hydrocarbon receptor: an environmental sensor integrating immune responses in health and disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 19, n. 3, p. 184–197, 2019.

RUSSO, M. J. et al. The Effect of Body Mass Index on Survival Following Heart. v. 251, n. 1, p. 144–152, 2010.

SABIR, M. S. et al. SIRT1 enzymatically potentiates 1,25-dihydroxyvitamin D₃ signaling via vitamin D receptor deacetylation. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 172, n. May, p. 117–129, 2017.

SAMOVSKI, D. et al. Insulin and AMPK regulate FA translocase/CD36 plasma membrane recruitment in cardiomyocytes via Rab GAP AS160 and Rab8a Rab GTPase. **Journal of Lipid Research**, v. 53, n. 4, p. 709–717, 2012.

SAMOVSKI, D. et al. Regulation of AMPK activation by CD36 links fatty acid uptake to β -oxidation. **Diabetes**, v. 64, n. 2, p. 353–359, 2015.

SANDFORT, V. et al. Obesity Is Associated With Progression of Atherosclerosis During Statin Treatment. **Journal of the American Heart Association**, v. 5, n. 7,

2016.

SCHLITZER, A. et al. Identification of cDC1- and cDC2-committed DC progenitors reveals early lineage priming at the common DC progenitor stage in the bone marrow. **Nature Immunology**, v. 16, n. 7, p. 718–728, 2015.

SCHLITZER, A.; GINHOUX, F. Organization of the mouse and human DC network. **Current Opinion in Immunology**, v. 26, n. 1, p. 90–99, 2014.

SCHMITT & SEGERT. Impact of Aging on Antigen Presentation Cell Function of Dendritic Cells Access. **Current Opinion in Immunology**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2008.

SCUTO, A. et al. SIRT1 activation enhances HDAC inhibition-mediated upregulation of GADD45G by repressing the binding of NF- κ B/STAT3 complex to its promoter in malignant lymphoid cells. **Cell Death and Disease**, v. 4, n. 5, p. 1–11, 2013.

SEPHAROSE, P. G. et al. Mammalian SIRT1 represses forkhead transcription factors. **Cell**, v. 434, n. March, p. 1–6, 2005.

SERBULEA, V. et al. Macrophage phenotype and bioenergetics are controlled by oxidized phospholipids identified in lean and obese adipose tissue. **PNAS**, v. 115, n. 27, p. E6254–E6263, 2018.

SILVA, M. B. DA et al. Old game, new players: Linking classical theories to new trends in transplant immunology. **World Journal of Transplantation**, v. 7, n. 1, p. 1, 2017.

SNELL, B. G. D.; JACKSON, R. B.; HARBOUR, B. Methods for the study of histocompatibility genes. **Journal of Genetic**, v. 49, n. 2, p. 87–108, 1948.

SONG, W. et al. HDAC inhibition by LBH589 affects the phenotype and function of human myeloid dendritic cells. **Leukemia**, v. 25, n. 1, p. 161–168, 2011.

STONE, T. W.; DARLINGTON, L. G. Endogenous kynurenines as targets for drug discovery and development. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 1, n. 8, p. 609–620, 2002.

SUBSETS, D. C. et al. Visceral Adipose Tissue Immune Homeostasis Is Regulated by the Crosstalk between Adipocytes and Dendritic Cell Subsets. **Cell Metabolism**, v. 27, n. March, p. 588–601, 2018.

SULLIVAN, T. E. O. et al. Adipose-Resident Group 1 Innate Lymphoid Cells Promote Obesity-Associated Insulin Resistance. **Immunity**, v. 45, n. 2, p. 428–441, 2016.

TAKAHASHI, B. T. et al. Immunologic Self-Tolerance Maintained by CD25. **Journal of Experimental Medicine**, v. 192, n. 2, 2000.

TAMURA, T. et al. IFN Regulatory Factor-4 and -8 Govern Dendritic Cell Subset Development and Their Functional Diversity. **The Journal of Immunology**, v. 174, n. 5, p. 2573–2581, 2005.

TANIGUCHI, K.; KARIN, M. NF- κ B, inflammation, immunity and cancer: Coming of age. **Nature Reviews Immunology**, v. 18, n. 5, p. 309–324, 2018.

TANNAHILL, G. M. et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . **Nature**, v. 496, n. 7444, p. 238–242, 2013.

TASAKI, P. **Histocompatibility. History of transplantation. In History of transplantation: Thirty-five recollections** Los Angeles, 1990.

TESCHENDORFF, A. E.; RELTON, C. L. Statistical and integrative system-level analysis of DNA methylation data. **Nature Publishing Group**, v. 19, n. 3, p. 129–147, 2017.

THWE, P. M. et al. Cell-Intrinsic Glycogen Metabolism Supports Early Glycolytic Reprogramming Required for Dendritic Cell Immune Responses. **Cell Metabolism**, v. 26, n. 3, p. 558- 567.e5, 2017.

TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Adipocytokines: Mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. **Nature Reviews Immunology**, v. 6, n. 10, p. 772–783, 2006.

TORNATORE, L. et al. The nuclear factor kappa B signaling pathway: Integrating metabolism with inflammation. **Trends in Cell Biology**, v. 22, n. 11, p. 557–566, 2012.

TRANSPLANTES, R. B. DE. **ABTO: Associação Brasileira de Transplantes de Orgãos.**

TUNG, S. L. et al. Regulatory T cell-derived extracellular vesicles modify dendritic cell function. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–12, 2018.

VISWANATHAN, M. et al. A role for SIR-2.1 regulation of ER stress response genes in determining *C. elegans* life span. **Developmental Cell**, v. 9, n. 5, p. 605–615, 2005.

WAGNER, G. R.; HIRSCHEY, M. D. Nonenzymatic Protein Acylation as a Carbon Stress Regulated by Sirtuin Deacylases. **Molecular Cell**, v. 54, n. 1, p. 5–16, 2014.

WANG, H. et al. Adipose group 1 innate lymphoid cells promote adipose tissue

fibrosis and diabetes in obesity. **Nature Communications**, v. 10, n. February, p. 1–14, 2019.

WANG, H.; QIANG, L.; FARMER, S. R. Identification of a Domain within Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Regulating Expression of a Group of Genes Containing Fibroblast Growth Factor 21 That Are Selectively Repressed by SIRT1 in Adipocytes. **Molecular and Cellular Biology**, v. 28, n. 1, p. 188–200, 2008.

WANG, Y. et al. Histone Deacetylase SIRT1 Negatively Regulates the Differentiation of Interleukin-9-Producing CD4⁺ T Cells. **Immunity**, v. 44, n. 6, p. 1337–1349, 2016.

WEISBERG, S. P. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **Journal of Clinical Investigation**, v. 112, n. 12, p. 1796–1808, 2003.

WEISS, E. S. et al. Impact of Recipient Body Mass Index on Organ Allocation and Mortality in Orthotopic Heart Transplantation. **Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 28, n. 11, p. 1150–1157, 2009.

WHO. **World Health Organization**. Disponível em: <https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight/en/>.

WORLD OBESITY FEDERATION. **World Obesity Federation**.

WOO, S. J. et al. Myeloid deletion of SIRT1 suppresses collagen-induced arthritis in mice by modulating dendritic cell maturation. **Experimental and Molecular Medicine**, v. 48, n. 3, p. e221-9, 2016.

WOOD, K. J.; GOTO, R. Mechanisms of rejection: Current perspectives. **Transplantation**, v. 93, n. 1, p. 1–10, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>.

XIAO, L. et al. Large adipocytes function as antigen-presenting cells to activate CD4 + T cells via upregulating MHCII in obesity. **International Journal of Obesity**, v. 40, n. 1, p. 112–120, 2016.

XU, L. et al. Inhibition of NF- κ B signaling pathway by resveratrol improves spinal cord injury. **Frontiers in Neuroscience**, v. 12, n. OCT, p. 1–10, 2018.

XU, M. M. et al. Dendritic Cells but Not Macrophages Sense Tumor Mitochondrial DNA for Cross-priming through Signal Regulatory Protein α Signaling. **Immunity**, v. 47, n. 2, p. 363- 373.e5, 2017.

YANG, F. et al. The effect of immunosuppressive drugs on MDSCs in transplantation. **Journal of Immunology Research**, v. 2018, 2018.

YANG, H. et al. Histone deacetylase sirtuin 1 deacetylates IRF1 protein and programs dendritic cells to control Th17 protein differentiation during autoimmune inflammation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 288, n. 52, p. 37256–37266, 2013.

YANG, S. Y. et al. Downregulation of angiotensin type 1 receptor and nuclear factor- κ B by sirtuin 1 contributes to renoprotection in unilateral ureteral obstruction. **Scientific Reports**, v. 6, n. September, p. 1–12, 2016.

YEUNG, F. et al. Modulation of NF- κ B-dependent transcription and cell survival by

the SIRT1 deacetylase. **EMBO Journal**, v. 23, n. 12, p. 2369–2380, 2004.

YOKOTA, T. et al. Adiponectin, a Fat Cell Product, Influences the Earliest Lymphocyte Precursors in Bone Marrow Cultures by Activation of the Cyclooxygenase-Prostaglandin Pathway in Stromal Cells. **The Journal of Immunology**, v. 171, n. 10, p. 5091–5099, 2003.

YOON, M. J. et al. SIRT1-Mediated eNAMPT Secretion from Adipose Tissue Regulates Hypothalamic NAD⁺ and Function in Mice Article SIRT1-Mediated eNAMPT Secretion from Adipose Tissue Regulates Hypothalamic NAD⁺ and Function in Mice. **Cell Metabolism**, v. 21, n. 5, p. 706–717, 2015.

YUAN, M.; KONSTANTOPOULOS, N.; LEE, J. Reversal of Obesity- and Diet-Induced Insulin Resistance with Salicylates or Targeted Disruption of Ikk β . **Science**, v. 293, n. August, p. 1663–1677, 2001.

ZHANG, J. et al. Switch of NAD Salvage to de novo Biosynthesis Sustains SIRT1-RelB-Dependent Inflammatory Tolerance. **Frontiers in Immunology**, v. 10, n. October, p. 1–15, 2019.

ZHANG, X. et al. SAHA, an HDAC inhibitor, synergizes with tacrolimus to prevent murine cardiac allograft rejection. **Cellular and Molecular Immunology**, v. 9, n. 5, p. 390–398, 2012.

ZHANG, X. et al. Sirtuin 1 activation protects against early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. **Cell Death and Disease**, v. 7, n. May, p. 1–12, 2016.

ZHAO, F. et al. Paracrine Wnt5a- β -Catenin Signaling Triggers a Metabolic Program that Drives Dendritic Cell Tolerization. **Immunity**, v. 48, n. 1, p. 147- 160.e7, 2018a.

ZHAO, F. et al. Paracrine Wnt5a- β -Catenin Signaling Triggers a Metabolic Program that Drives Dendritic Cell Tolerization. **Immunity**, v. 48, n. 1, p. 147- 160.e7, 2018b.

ZHOU, Y. et al. SIRT1 suppresses adipogenesis by activating Wnt/ β -catenin signaling in vivo and in vitro. **Oncotarget**, v. 7, n. 47, p. 77707–77720, 2016.

ZLOTNIKOV-KLIONSKY, Y. et al. Perforin-Positive Dendritic Cells Exhibit an Immuno- regulatory Role in Metabolic Syndrome and Article Perforin-Positive Dendritic Cells Exhibit an Immuno-regulatory Role in Metabolic Syndrome and Autoimmunity. **Immunity**, v. 43, n. 4, p. 776–787, 2015.