

Proteína protetora

Dissertação demonstra que a citocina anti-inflamatória impede morte de células produtoras de insulina



O pesquisador Gustavo Jorge dos Santos, autor da dissertação: "CNTF pode ser um novo aliado na luta contra o diabetes"

ISABEL GARDENAL
bel@unicamp.br

O *Diabetes mellitus* é uma doença provocada pela deficiência de produção ou de ação da insulina, cujo principal sintoma é a alta quantidade de glicose no sangue (hiperglicemia), que pode causar diversos problemas crônicos, entre os quais a cegueira, a deficiência renal e as doenças cardiovasculares. Apesar dos esforços, a doença prossegue avançando sem cura. O que existe atualmente é apenas controle. De acordo com divulgações feitas por órgãos internacionais responsáveis pelo estudo do diabetes, cresce cada vez mais o número dos portadores dessa doença. E no Brasil isso não é diferente. Segundo a IDF (International Diabetes Federation), no ano de 2010, mais de sete milhões de brasileiros foram acometidos por essa patologia e, segundo projeções da Organização Mundial da Saúde (OMS), esse número deve dobrar até 2030.

Mas um estudo de mestrado desenvolvido no Instituto de Biologia (IB) pelo pesquisador Gustavo Jorge dos Santos dá um passo a mais para descortinar o seu entendimento. A pesquisa – orientada pelo professor Antonio Carlos Boschero e coorientada pelo professor Luiz Fernando de Rezende, que integra a linha de pesquisa de Pâncreas Endócrino – mostrou que a citocina anti-inflamatória CNTF (Ciliary Neurotrophic Factor) foi capaz de proteger células produtoras de insulina (células beta pancreáticas) contra a morte. “Assim, como uma das causas do diabetes é a morte dessas células produtoras de insulina, o CNTF pode ser um novo aliado na luta contra esse mal”, expõe o pesquisador.

O trabalho também indicou, primeiramente em animais, que a citocina (a qual designa um extenso grupo de moléculas envolvidas na emissão de sinais entre as células durante o desencadeamento das respostas imunes) avaliada pode garantir um efeito protetor prolongado, defendendo as células secretoras de insulina por pelo menos um período de 30 dias após o início do tratamento, abrindo novas possibilidades para a terapêutica auxiliar do diabetes, diminuindo a necessidade de injeções diárias ou então a dosagem de insulina injetada nos pacientes, o que pode melhorar a sua qualidade de vida.

O pesquisador investigou se esse efeito protetor do CNTF agia



Luiz Fernando de Rezende, coorientador da pesquisa: axoquina foi empregada nos primeiros testes clínicos do diabetes

contra a morte causada pela droga aloxana ou pela citocina inflamatória interleucina-1-beta (IL-1-beta) em células produtoras de insulina de camundongos (MIN6) e se o efeito do CNTF dependia da regulação da via da proteína AMPK (proteína quinase ativada por AMP), que atua como um ‘sensor energético’ celular. A investigação começou em 2009 partindo de dois princípios: já se sabia que o CNTF protegia as ilhotas pancreáticas e que a AMPK participava do processo de morte celular. Assim sendo, o biólogo Gustavo Jorge ficou intrigado se esse efeito protetor do CNTF dependia da inibição da AMPK e se ela era importante no processo de morte de célula produtora de insulina e, talvez, no desenvolvimento do *Diabetes mellitus*.

Experimentos

Os testes foram feitos com camundongos neonatos de apro-

das com IL-1-beta, ou seja, o CNTF foi capaz de proteger a morte de célula produtora de insulina tanto frente a uma indução por aloxana quanto por IL-1-beta. Ele salienta ainda que “nos dois modelos de morte de célula a AMPK foi necessária para o efeito protetor do CNTF”.

Já se sabia que o CNTF melhorava o quadro de diabetes de pacientes, por aumentar os efeitos da insulina no organismo (sensibilidade periférica) e reduzir a obesidade. No entanto, ainda não havia sido notada a capacidade do CNTF em aprimorar a capacidade secretora de insulina do organismo, por manter vivas mais células-beta. Gustavo Jorge comenta que “os efeitos do CNTF nos tecidos periféricos (muscular, adiposo) e no Sistema Nervoso Central (SNC) já eram conhecidos; faltava saber como o CNTF agia na proteção das células produtoras de insulina”.

O coorientador da dissertação salienta que o trabalho provou que a ativação da AMPK por aloxana e por IL-1-beta é, pelo menos em parte, responsável pela morte de células-beta provocada por essas drogas. Trata-se de um fato novo, já que a ativação dessa proteína tem sido hoje proposta, aliás, como uma panaceia para a cura de várias doenças, inclusive do diabetes. Hoje em dia muitas pesquisas tentam promover a produção de medicamentos para ativar a AMPK no organismo. Neste trabalho, os pesquisadores advertem que essa premissa deve ser vista com cautela, pois, “apesar de melhorar o efeito da insulina, a ativação da AMPK iria matar as próprias células que produzem a insulina.”

Conforme comenta Luiz Rezende, a axoquina – um análogo ao CNTF – foi empregada nos primeiros testes clínicos do diabetes, mas, à época, o que estava sendo avaliado era o seu efeito antiobesidade. A preocupação então se dirigiu mais para averiguar se, com ele, perdia-se peso, massa adiposa, do que propriamente com os efeitos sobre o diabetes, fato que passou a ser investigado somente mais tarde.

Indagado sobre a expectativa de cura do diabetes, Gustavo Jorge esclarece que essa hipótese ainda está descartada no momento, “porém, se o paciente se submeter ao tratamento adequado”, diz, “ele poderá viver bem”. Esse tratamento inclui essencialmente controle da ingestão de alimentos (qualidade e quantidade), aplicação correta de insulina, realização de atividade física regular e acompanhamento médico-nutricional.

Hormônio regula concentração de glicose

Como o CNTF e a AMPK desempenham funções importantes nas células beta-pancreáticas, ambos poderão ser alvos terapêuticos para o tratamento do diabetes. Contudo, a interação entre esses dois fatores em células secretoras de insulina permanecia desconhecida, interação esta que foi elucidada pelos pesquisadores neste trabalho.

A insulina é um hormônio hipoglicemiante produzido pelas células-beta das ilhotas de Langerhans, localizadas no pâncreas. Sua principal função é regular as concentrações de glicose no plasma. Ela proporciona a captação de glicose na quase totalidade dos tecidos do corpo (exceto cerebral, eritrócitos e células renais). Normalmente, a insulina é liberada em situações de altos índices de glicose plasmática, como por exemplo após as refeições. Ela atua reabastecendo as reservas de glicogênio nos músculos e no fígado, e incentivando o seu armazenamento no tecido adiposo. De certa forma esse hormônio prepara o organismo para uma fase de jejum.

Publicação

Santos GJ, Oliveira CA, Boschero AC, Rezende LF. CNTF protects MIN6 cells against apoptosis induced by Alloxan and IL-1 β through down regulation of the AMPK pathway. Artigo publicado na revista *Cellular Signaling* sob o DOI:10.1016/j.cellsig.2011.06.001 (Cell. Signal. volume 23, Issue 10, October 2011, Pages 1669-76).

Tese: “A inibição da via da AMPK pelo CNTF promove sobrevivência de células MIN6”
Autor: Gustavo Jorge dos Santos
Orientador: Antonio Carlos Boschero
Coorientador: Luiz Fernando de Rezende
Unidade: Instituto de Biologia (IB)
Financiamento: Fapesp