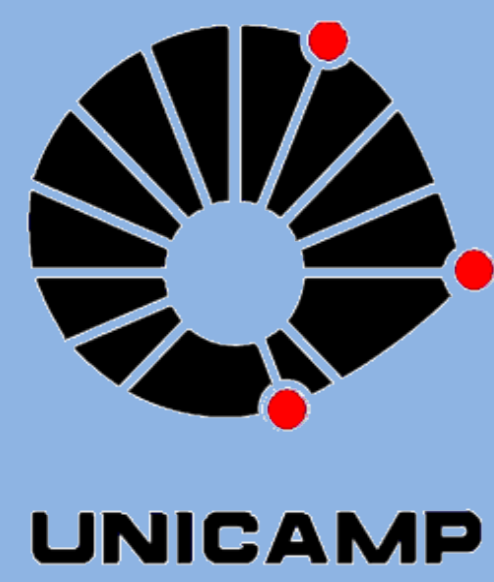


PAPEL DO RESVERATROL NA REVERSÃO DO ESTRESSE DE RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO NO HIPOTÁLAMO DE ANIMAIS OBESOS E DIABÉTICOS

Cristiane Ferreira Marçon, Dennys Esper Corrêa Cintra
cristiane.fmarcon@hotmail.com; dcintra@yahoo.com.br
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS APLICADAS

Agência Financiadora: CNPQ-PIBIC

Palavras chaves: Obesidade – Diabetes – Resveratrol - eiF-2 α



INTRODUÇÃO

A obesidade e o diabetes atualmente são umas das maiores preocupações na área de saúde pública mundial. A inflamação característica da obesidade é crônica, contudo, de baixo grau, não manifestando os sinais clássicos de processos inflamatórios. O estresse de retículo endoplasmático (ER) parece surgir posteriormente ao desencadeamento da inflamação. A eiF-2 α é uma proteína que, quando fosforilada por vias de ER, diminui a produção proteica, propiciando a morte celular. O trabalho visou identificar uma possível relação entre o componente bioativo resveratrol e a expressão de proteínas eiF-2 α em células hipotalâmicas de animais obesos e diabéticos, portadores dos fenômenos inflamatórios e de estresse de retículo induzidos pelo consumo excessivo de gordura.

METODOLOGIA

Foram utilizados camundongos *Swiss* machos, com quatro semanas de idade, que receberam dieta indutora de obesidade (DIO), modificada em seu conteúdo lipídico para 35%, durante 8 semanas e foram divididos em grupo controle e grupo tratado. O grupo tratado recebeu resveratrol (2 μ L) intracerebroventricular (ICV) por 5 dias, enquanto o controle recebeu salina. O extrato proteico hipotalâmico foi analisado pelo método Imunoblot enquanto os níveis glicêmicos foram medidos por análise de plasma sérico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tecido adiposo pode atuar como órgão endócrino e secretar diversas substâncias, entre elas citocinas pró-inflamatórias, o que torna-o um dos principais precursores da inflamação subclínica observada na obesidade. Essas citocinas, ao atingir o hipotálamo, centro regulador da fome, prejudica a transdução de sinais relacionados à sensação de saciedade. Dessa forma, o indivíduo torna-se hiperfágico e aumenta ainda mais sua massa adiposa.

O resveratrol parece ter papel importante no controle do estresse de retículo endoplasmático. O mal funcionamento dessa organela parece ser o principal ativador de vias de sinalização de morte, tais como as vias da PERK, IRE-1 e ATF6. A via da PERK atua através da fosforilação da proteína eiF-2 α (P-eiF-2 α), inibindo o processo de transcrição de novas proteínas. O resveratrol proporciona aumento da expressão de sirtuínas, em especial a SIRT1, que é capaz de reverter a fosforilação da eiF-2 α , mantendo dessa forma a homeostase celular.

Diversos estudos discutem o papel anti-inflamatório do resveratrol, sugerindo que a SIRT1 possa ter relação com proteínas que impeçam a ativação do fator de necrose tumoral NF-KB. Porém, os resultados ainda são contraditórios. Recentes descobertas indicam a existência de um *cross talking* entre as vias do estresse de retículo e da inflamação. Considerando esse fato,

Figure 1. Food Intake

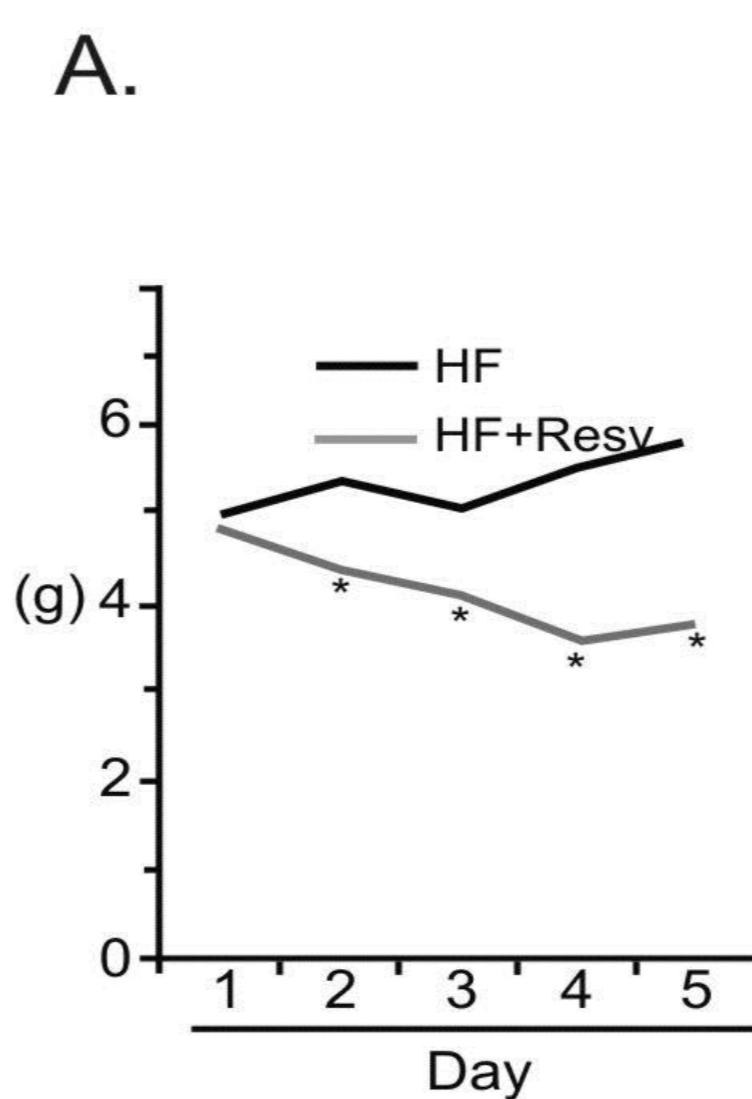


Figure 2. Weight Gain

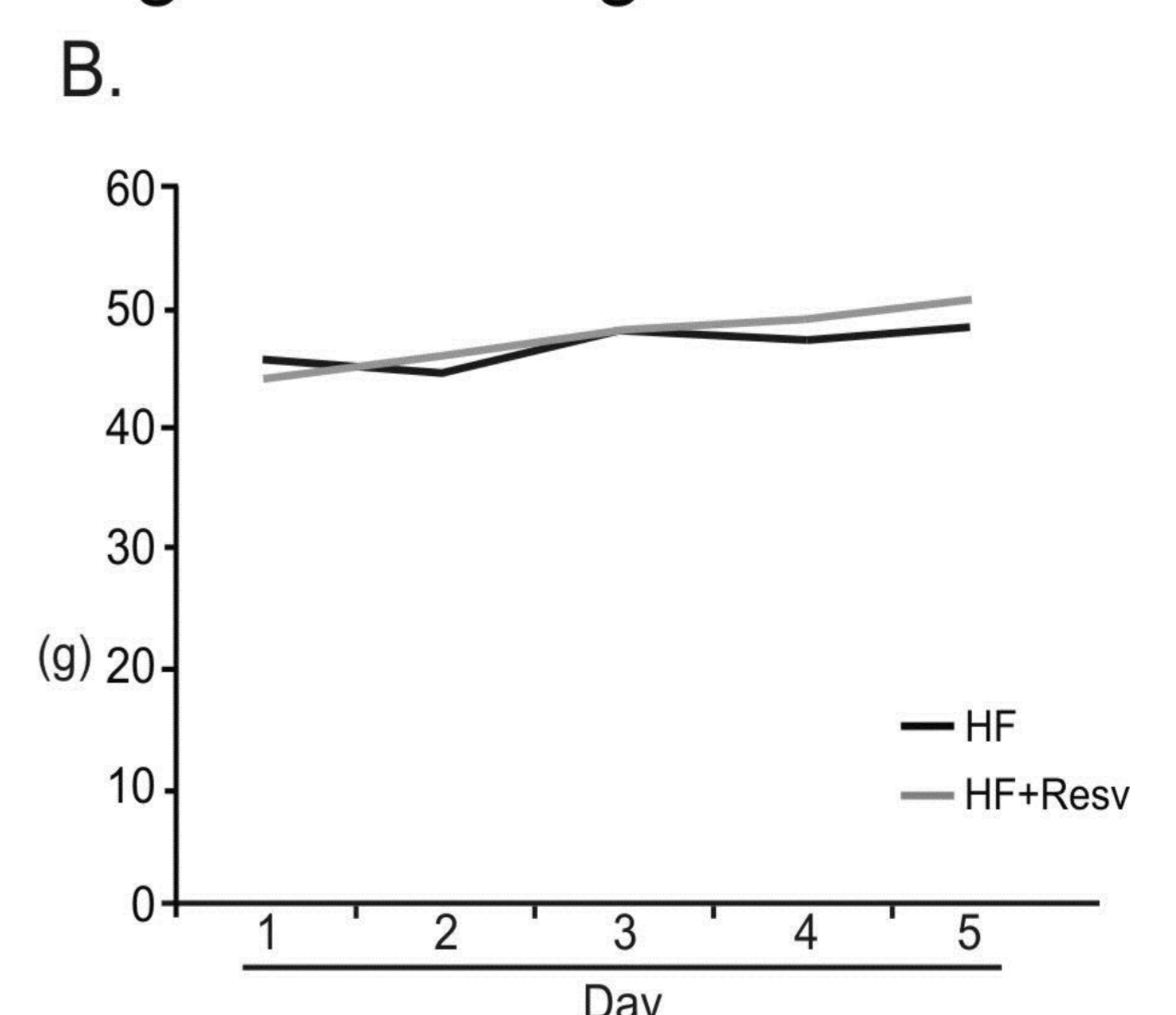


Figure 3. Endoplasmic Reticulum Stress Protein Expression/Activity

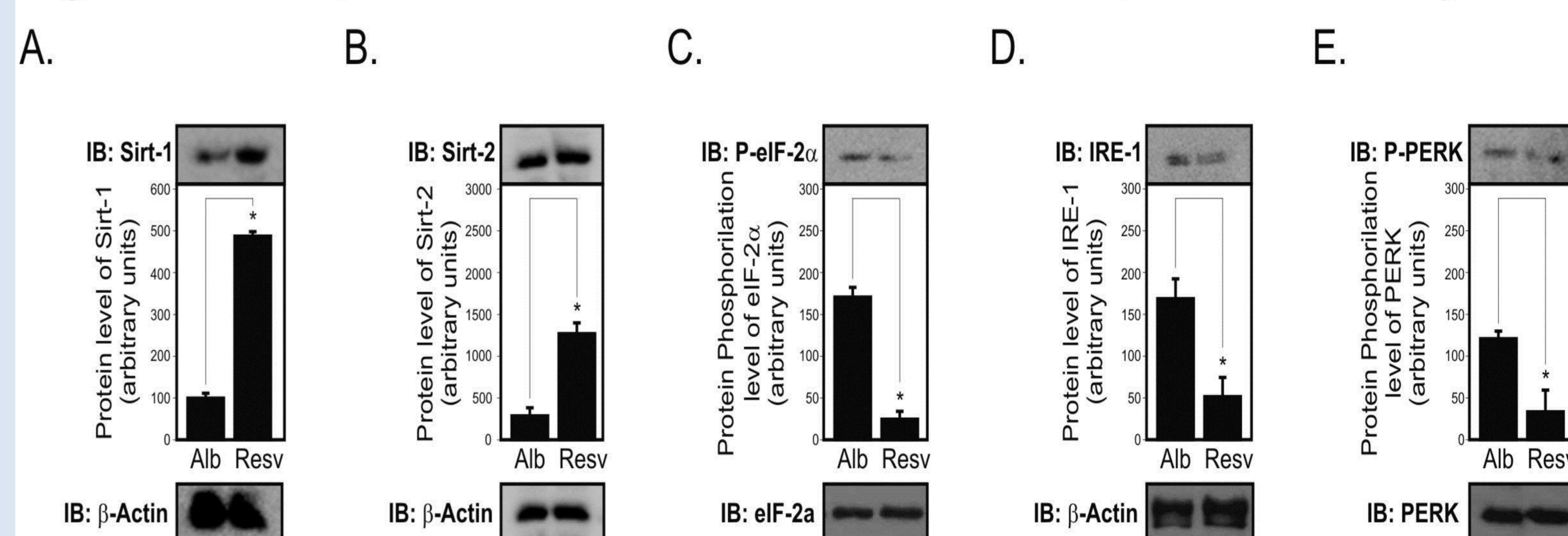
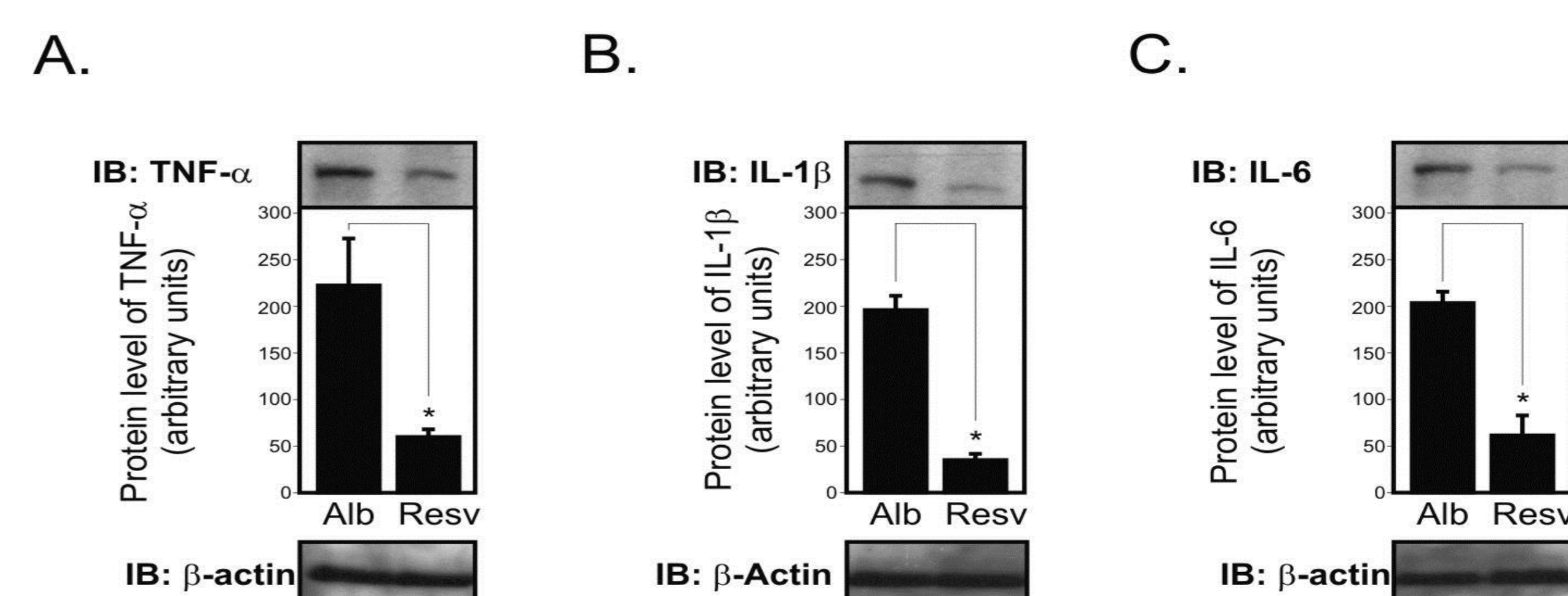


Figure 4. Pro-Inflammatory Protein Expression



nosso estudo sugere a hipótese de que a reversão do estresse de retículo diminuiria esse *cross talking* e a intensidade do sinal inflamatório, uma vez retomada a homeostase celular.

CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou a capacidade do resveratrol em reverter o estresse de retículo endoplasmático no hipotálamo de animais obesos e diabéticos, reduzindo a ingestão alimentar e a perpetuação do processo inflamatório característico da obesidade. Acredita-se que a remissão do estresse de retículo se dê pela capacidade do resveratrol em aumentar a expressão de SIRT1, que está diretamente relacionada à proteínas da via P-eiF-2 α /P-PERK, propiciando a desfosforilação dessas proteínas e retomada da homeostase celular. Porém, mais estudos se fazem necessários para elucidar com maior precisão os mecanismos de ação das proteínas citadas. A organização em rede dos mecanismos biomoleculares permite que uma única substância atue sobre diferentes vias e resulte em diversas respostas fisiológicas. O resveratrol torna-se, portanto, importante foco terapêutico, devido à sua capacidade de interagir em diferentes pontos de vias moleculares distintas.