

Pesquisa da FCM abre perspectivas para o tratamento da obesidade e do diabetes

Pesquisadores identificam proteína envolvida na termogênese corporal

EDMILSON MONTALTI
Especial para o JU

Pesquisadores do Laboratório de Sinalização Celular da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Unicamp descobriram uma nova função para uma proteína existente na membrana celular que participa do desenvolvimento da obesidade. A pesquisa é resultado da tese de doutorado “Animais knockout para o receptor 1 do TNF- α estão protegidos de obesidade induzida por dieta”, da bióloga Talita Romanatto. A orientação do trabalho é do pesquisador e professor Lício Augusto Velloso, do Departamento de Clínica Médica da FCM.

O estudo foi apresentado no mês de abril durante o XXI Congresso Europeu de Endocrinologia, ocorrido em Istambul, na Turquia. A pesquisa recebeu o prêmio de melhor trabalho na área básica. Após a premiação, o trabalho foi encaminhado para publicação numa importante revista internacional, de acordo com os pesquisadores. O resultado da pesquisa abre uma nova frente de estudos para o desenvolvimento de medicamentos destinados ao controle da obesidade e do diabetes.

Segundo os pesquisadores, o organismo produz uma série de reações inflamatórias para a defesa contra infecções. Quando cortamos o dedo, por exemplo, há um recrutamento de anticorpos e de outras proteínas que formam uma barreira para a defesa do organismo. Uma das principais proteínas envolvidas no início dessa reação, chamada de resposta imune inata, é a citocina TNF- α , cujas principais funções ocorrem por meio da sua ligação a receptores específicos.

O TNF- α possui uma família bastante complexa de receptores. Ela é formada por 29 membros que estão presentes na membrana das células. Cada receptor tem uma função diferente, sendo que o mais importante deles e o mais estudado atualmente é o TNFR1, que está presente em todas as células do organismo.

O interesse em estudar esse receptor se deve ao fato de existir uma conexão entre os níveis alterados da citocina TNF- α em casos de obesidade e diabetes. Na opinião de Lício Velloso, a descoberta do envolvimento do TNF- α no desenvolvimento dessas doenças, feito por um grupo de Boston no início dos anos 1990, é uma das mais importantes na área da medicina.

“Remédio sempre atua num determinado alvo que, geralmente, são proteínas. Quando você identifica uma proteína como um alvo potencial, você abre uma porta nova para o desenvolvimento de um novo medicamento. O trabalho da Talita identificou uma nova função para o receptor de uma proteína que, pelos estudos desenvolvidos até agora, parece servir de alvo para o tratamento da obesidade”, explicou o orientador da tese.

Relevância clínica

O processo de produção científica dentro de um laboratório é imprevisível. Uma pesquisa, por vezes, é rápida – em três anos o pesquisador



O professor Lício Augusto Velloso, orientador da pesquisa, e Talita Romanatto, autora da tese: identificação de proteína pode gerar medicamento

chega a um resultado. Às vezes, pode levar até 10 anos. Tudo depende da complexidade que o pesquisador encontra durante o processo. Na opinião de Lício Velloso, a pesquisa desenvolvida por Talita entra na última categoria, pois ela precisou resolver questões inerentes ao processo de investigação biológica.

O primeiro passo para o desenvolvimento da pesquisa foi a instalação de uma colônia de camundongos modificados geneticamente para o receptor 1 de TNF- α , chamados de camundongos *knockout*. Talita adquiriu as matrizes na USP de Ribeirão Preto que foram importadas do labo-

ratório Jackson, dos Estados Unidos. O animal produz a proteína TNFR1 de uma maneira modificada, sendo que ela não tem função fisiológica para o organismo. Para ter certeza da pureza da linhagem, a pesquisadora fez a genotipagem dos três primeiros cruzamentos das cobaias. Só depois ela começou a pesquisa.

Depois que as cobaias atingiram a fase adulta, o animal *knockout* e outro normal, chamado de controle, receberam uma dieta rica em lipídios durante oito semanas. Após esse período, a pesquisadora constatou que o animal controle engordou, enquanto que o animal *knockout* não

teve alteração em seu peso, mesmo comendo mais que o animal controle. Foi nesse ponto do trabalho que Talita começou a investigar o por quê do animal *knockout* não engordar.

Com base em vários experimentos, a pesquisadora constatou que a ausência do receptor TNFR1 está envolvida num mecanismo de proteção contra a obesidade. Os animais que não possuem o receptor funcional apresentaram aumento de gasto energético involuntário, processo conhecido como termogênese. A pesquisadora observou que o consumo de oxigênio muscular e total do animal modificado geneticamente era

maior que do animal controle.

“Ao medir o consumo de oxigênio e a produção CO₂ do animal *knockout*, verificamos que ele gastava mais energia que o animal controle sem aumentar a temperatura corporal. Mesmo consumindo uma dieta rica em gorduras, ele não engordava. O gasto energético era tão alto que ele nem chegava a acumular gordura”, explicou Talita.

De acordo com os pesquisadores, a relevância clínica do estudo está no fato de que a maioria dos medicamentos existentes no mercado foca nas dietas, na ingestão de alimentos, funcionando como moderadores ou inibidores do apetite. A descoberta feita no Laboratório de Sinalização Celular mostra a possibilidade de uma nova forma terapêutica baseada no gasto energético corporal, por meio da termogênese.

“Nós não podemos inibir totalmente a citocina TNF- α porque ela participa da resposta inflamatória como defesa do organismo, mas podemos tentar inibir parcialmente o receptor, procurando alvos terapêuticos que controlem não a ingestão alimentar, mas sim que regulem o gasto de gordura corporal”, comentou Talita.

Para Lício Velloso, a ativação do gasto energético nos animais *knockout* para o receptor 1 de TNF- α é um achado importante. O ponto a ser considerado numa nova fase da pesquisa é a produção de compostos químicos capazes de interagir com o receptor e regular a função da proteína. Entretanto, comentou o orientador da tese, a função dos pesquisadores do Laboratório de Sinalização Celular não é fazer fármacos, mas sim descobrir alvos para isso.

Hoje, de acordo com Velloso, os pesquisadores têm uma grande quantidade de informação que deixa claro que o TNFR1 é um receptor muito importante na origem da obesidade. “A Talita é bióloga, eu sou médico e temos na Unicamp a Faculdade de Engenharia Química e o Instituto de Química. Esperamos, num determinado momento, interagir com eles para ver se há interesse em desenvolver um produto na linha termogênica que ajude no controle da obesidade e do diabetes”, disse o médico-pesquisador.

Diabetes

De acordo com os pesquisadores, há uma conexão íntima entre diabetes e obesidade. Dados internacionais demonstram que 80% das pessoas que têm diabetes no mundo, ficaram obesas antes de desenvolver a doença. Diabetes e obesidade são doenças que têm componentes genéticos e ambientais. “Ficar obeso é o primeiro passo para uma pessoa ficar diabética. E as pessoas obesas têm grande propensão a ter resistência à insulina”, revelou o Velloso.

Já é de conhecimento dos pesquisadores que a concentração da citocina TNF- α aumenta, também, a resistência à insulina em pacientes diabéticos. O TNF- α tem um efeito direto nos mecanismos de ação da insulina, o principal hormônio que regula a captação de glicose pelo organismo. Quando se tem muita proteína TNF- α no organismo, ela prejudica a ação da insulina e a glicose plasmática aumenta.

“O TNF- α faz parte do início do desencadeamento tanto da obesidade quanto do diabetes. Se tivermos drogas que controlem a sua função por meio do receptor TNFR1, nós poderemos ter uma repercussão boa para o tratamento dessas doenças”, disse Velloso.