

RECEPTOR B1 DE CININAS COMO ALVO PARA DROGAS NO CONTROLE DE SÍNDROME METABÓLICA

| **CLARISSA GOMES¹**; **RENATA ZANELLA²**; **THAIS MARTEN³**; **POLIANA ESPINDOLA⁴**; **CARLOS CASTILHO BARROS⁵**

¹*Universidade Federal de Pelotas, RS – clarissabgomes@hotmail.com*

²*Universidade Federal de Pelotas, RS – rznutri@gmail.com*

³*Universidade Federal de Pelotas, RS – thsmarten@hotmail.com*

⁴*Universidade Federal do Rio Grande do Sul – espindola.poliana@gmail.com*

⁵*Universidade Federal de Pelotas, RS barroscpcl@gmail.com*

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é apontada pela Organização Mundial da Saúde como um dos maiores problemas de saúde pública no mundo. No Brasil, a obesidade vem crescendo e alguns levantamentos apontam que mais de 50% da população está acima do peso. Na região Sul do Brasil, por exemplo, segundo o mapa epidemiológico da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO) 56, 08% dos adultos apresentam excesso de peso.

O excesso de peso que caracteriza a obesidade, identificado a partir do Índice de Massa Corporal (IMC) (CASTRO AV. et al, 2014) está associado a fator de risco para o desenvolvimento de várias comorbidades: doenças cardiovasculares, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e síndrome metabólica. (MELO M.E., 2011)

Para diagnóstico de síndrome metabólica segundo os critérios da *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III), é necessária a presença de três entre cinco fatores, sendo esses a obesidade abdominal, o aumento de triglicerídeos, a redução do HDL, a pressão arterial elevada e a glicemia de jejum elevada. (BRANDÃO A. et al, 2005)

O sistema calicreína-cinina (SCC) presente em todo o organismo e seus efeitos são mediados por dois receptores da membrana acoplados a proteína G: (ARAUJO C. et al., 2006) receptor B2 de cininas (B2R), o qual é constitutivo; e o receptor B1 de cininas (B1R), o qual é induzido por inflamação. Muitas funções fisiológicas têm sido atribuídas a eles, entre elas, a regulação da homeostase da glicose. (BARROS et al., 2012)

No estudo realizado por MORI, et al., 2008, a deficiência do B1R induziu anormalidades na homeostase de glicose e que o camundongo nocaute para este receptor é resistente à obesidade induzida por dieta hiperlipídica. Além disso, o modelo animal deficiente em leptina e para ambos os receptores B1 e B2 de cininas, apresentaram aumento na glicemia dependente da idade, resistência à insulina, bem como alterações hepáticas. (BARROS et al., 2012)

Desta forma, buscou-se avaliar a participação B1R no desenvolvimento das comorbidades ligadas à obesidade e do DM2 em camundongos obesos deficientes para o B1R e para leptina (ob/ob) a fim de verificar a possibilidade do uso de medicamentos para modulação do metabolismo.

2. METODOLOGIA

Foram utilizados animais deficientes para os genes leptina e para o receptor B1 de cininas (obB1), gerados por meio da restauração da fertilidade dos

animais deficientes para a leptina (obWT) a partir da técnica de transplante do tecido adiposo (BARROS et al., 2009) e cruzados com animais nocaute para o receptor B1 gerados em colaboração com o instituto Max Delbrück Center of Molecular Medicine, Berlin – Alemanha, e cedidos para este projeto pelo Centro de Desenvolvimento de Modelos Experimentais para Medicina e Biologia (CEDEME) da Universidade Federal de São Paulo, em colaboração multicêntrica.

Os animais e seus controles foram mantidos no biotério do Laboratório de Nutrição Experimental da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Pelotas, em estantes ventiladas, com água e ração Nuvilab ® administrada *ad libitum*, em condições controladas de temperatura ($20 \pm 2^\circ\text{C}$) e fotoperíodo (12h claro/escuro).

Os testes foram realizados em camundongos que completaram 3 a 6 meses de idade, a fim de registrar as alterações que ocorrem com o envelhecimento dos animais, visto que muitas das comorbidades estudadas são dependentes da idade dos indivíduos como, por exemplo, a DM2.

O teste de tolerância à glicose (TTG) foi realizado após jejum de 6 horas, com água *ad libitum*, sendo mensurada a glicemia basal e, posteriormente, administrada glicose anidra (Sigma) 1 mg/g de peso vivo, via intraperitoneal. A glicemia foi medida por meio de uma gota de sangue da veia caudal dos animais, nos tempos 0, 15, 30, 60 e 120 minutos após as injeções, com auxílio de glicosímetro comercial Accu-ChekPerforma (ROCHE). E o teste de tolerância à insulina (TTI) nos animais foi realizado após jejum de 4 horas, com água *ad libitum*, foi mensurada a glicemia basal e, posteriormente, administrada insulina humana Humalog® (1UI/Kg de peso vivo) via intraperitoneal. A glicemia foi medida por meio de uma gota de sangue da veia caudal dos animais, nos tempos 0, 5, 20 e 35 minutos após as injeções, com auxílio de glicosímetro comercial Accu-ChekPerforma (ROCHE).

O experimento foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal (CEEA) da Universidade Federal de Pelotas, registro nº 3715. E todos os procedimentos foram conduzidos em conformidade com normas e cuidados estabelecidos pelo mesmo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Animais com deficiência do receptor B1 de cininas no TTG, apresentaram uma maior captação de glicose aos 3 meses de idade (Figura 1 A), ou seja, adultos jovens, entretanto, aos 6 meses foi observada somente uma tendência a melhor captação à glicose nos animais obB1 em relação aos seus controles (Figura 1 B). Evidenciando que o metabolismo da glicose é idade dependente.

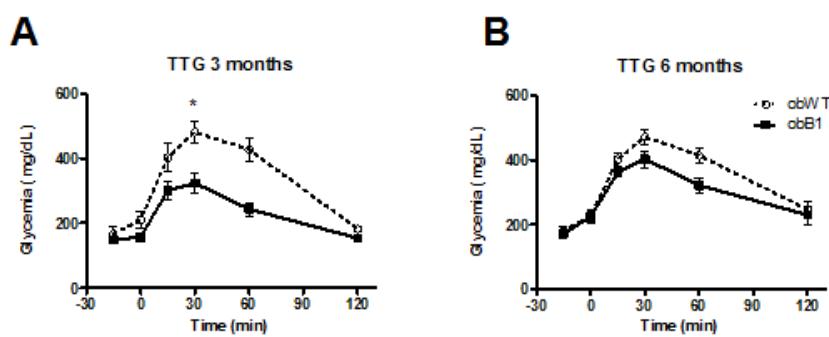


Figura 1. Teste de tolerância à glicose (TTG) de camundongos obB1 e seus controles obWT. A) curvas glicêmicas aos 3 meses de idade; B) curvas glicêmicas aos 6 meses de idade;

Já no TTI não houve diferença significativa na taxa de desaparecimento da glicose aos 6 meses (Figura 2). Mostrando que a deficiência do receptor B1 de cininas reduziu a sensibilidade em relação à insulina nos animais mais velhos (Figura 2 D), enquanto em animais mais jovens com 3 meses de idade essa alteração não foi observada (Figura 2 C). Esses resultados podem estar relacionados com uma maior capacidade das ilhotas pancreáticas em produzir insulina demonstrado no estudo realizado por BARROS et al., 2012, que utilizou um modelo deficiente para leptina e para os dois receptores de cininas (obB1B2), onde as ilhotas pancreáticas foram isoladas, e sua capacidade de secretar insulina foi testada *in vitro* em animais adultos jovens e também aos 6 meses de idade. Nos animais sem receptores de cininas as ilhotas pancreáticas apresentavam o dobro de capacidade de produzir insulina do que seus controles, diferença que desaparecia aos seis meses.

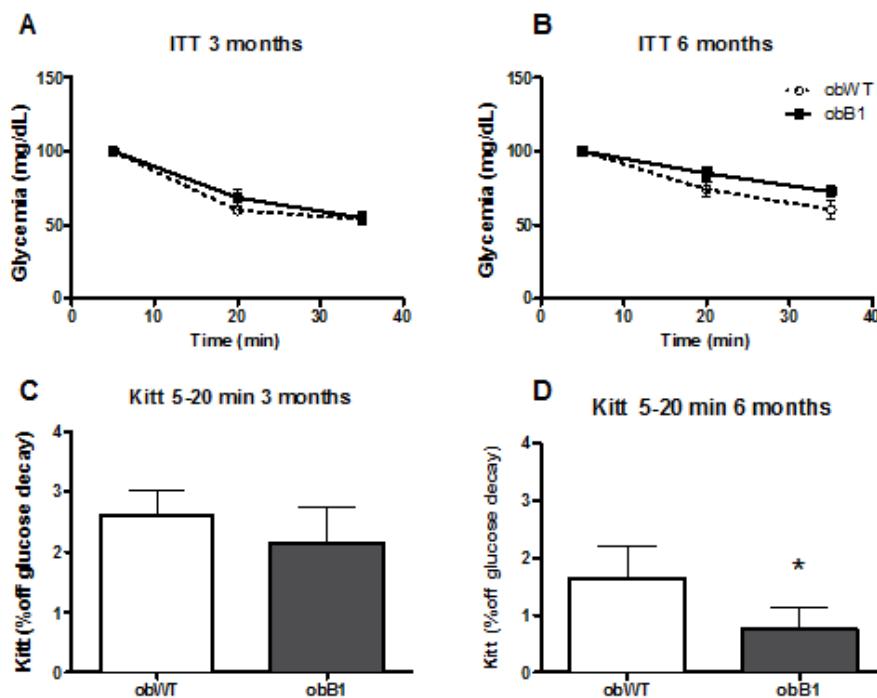


Figura 2. Teste de tolerância à insulina (TTI) de camundongos obB1 e seus controles obWT. A) TTI aos 3 meses de idade; B) TTI aos 6 meses de idade; C)Kitt em animais com 3 meses de idade; D) Kitt em animais com 6 meses de idade.

4. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados obtidos pode-se observar que a exclusão do B1R tem um impacto significativo na regulação da homeostase da glicose reforçando assim, a participação do SCC no metabolismo energético. Apesar de ser necessário um maior aprofundamento do papel do B1R na progressão de doenças com fundo inflamatório, estes resultados demonstram o potencial do B1R para o desenvolvimento de novas estratégias farmacológicas para o tratamento de comorbidades ligadas à Síndrome Metabólica como, a obesidade e a diabetes mellitus tipo 2.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

MAPA OBESIDADE. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Disponível em: www.abeso.org.br. Acesso em 30 de setembro, 2017.

CASTRO, A.V.; KOLKA, C.; KIM, S.; BERGMAN, R. Obesity, insulin resistance and comorbidities – Mechanism of association. **Arq Bras Endocrinol Metabol.** Agosto, 2014.

MELO. M.E. Doenças desencadeadas ou Agravadas pela Obesidade. **Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica.** 2011.

BRANDÃO, A.; BRANDÃO, A.; NOGUEIRA, A.; SUPILY, H.; GUIMARÃES, J.; OLIVEIRA, J.I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** Vol. 84, Suplemento I. Abril, 2005.

ARAÚJO, R. C., MORI, M. A., MERINO, V. F., BASCANDS, J.L., SCHANSTRA, J.P., ZOLLNER, R.L., VILLELA, C.A., NAKAIE, C.R., PAIVA, A.C., PESQUERO, J.L., BADER, M., PESQUERO, J.B. Role of the kinin B1 receptor in insulin homeostasis and pancreatic islet function. **Biol Chem.** v.387, n.4, Apr 2006

BARROS, C. C.; HARO, A.; RUSSO, F. J.; SCHADOCK, I.; ALMEIDA, S. S.; RIBEIRO, R. A.; VANZELA, E. C.; LANZONI, V. P.; BARROS, F. C.; MORAES, M. R.; MORI, M. A.; BACURAU, R. F.; WURTELE, M.; BOSCHERO, A. C.; CARNEIRO, E. M.; BADER, M.; PESQUERO, J. B.; ARAUJO, R. C. Altered glucose homeostasis and hepatic function in obese mice deficient for both kinin receptor genes. **PLoS One [S.I.]**, v. 7, n. 7, p. e40573, 2012.

BARROS, C. C.; ALMEIDA, S. S.; MORI, M. A.; VALERO, V. B.; HARO, A. S.; BATISTA, E. C.; ROSA, T. S.; BACURAU, R. F.; WURTELE, M.; ARAUJO, R. C. Efficient method for obtaining Lep(ob)/Lep(ob)-derived animal models using adipose tissue transplantations. **Int J Obes (Lond) [S.I.]**, v. 33, n. 8, p. 938-44, 2009.