

PROJETO DE PESQUISA – *Prospecção de ligantes para o receptor de proliferação de peroxissomos*

PESQUISADOR RESPONSÁVEL – *Dra. Ana Carolina Migliorini Figueira*

INSTITUIÇÃO SEDE – *Associação Brasileira de Tecnologia de Luz Síncrotron – ABTLus / Laboratório Nacional de Biociências – LNBio/CNPEM.*

A síndrome metabólica (SM) é a doença da civilização moderna, sua incidência representa um espectro de desordens que continua crescendo no mundo industrializado. Associada a fatores como obesidade, alimentação inadequada e sedentarismo; a SM provoca sintomas como níveis elevados de triglicerídeos, colesterol elevado, hipertensão e hiperglicemia, formando um conjunto de fatores de risco para doenças cardiovasculares. Ela tem se tornado um dos maiores desafios de saúde pública no mundo e, estima-se que 25 a 40% dos indivíduos entre 25 e 60 anos possuam essa síndrome (Lorenzo, 2007; Klein, 2007; Zimmet, 2005).

A principal causa da SM tem sido atribuída pela disfunção de diversos Receptores Nucleares (NRs) como os receptores de hormônios tireoidianos (TR), de glucocorticóides (GR), de mineralocorticóides (MR) e, principalmente, os receptores de proliferação dos peroxissomos (PPAR) (Zimmet, 2005; Sonoda, 2008). Os PPARs são fatores de transcrição regulados por ligantes lipofílicos. Pertencentes à superfamília dos receptores nucleares, regulam a transcrição de genes relacionados ao metabolismo de lipídeos, controle de inflamação e produção de insulina. Seus ligantes, ácidos graxos, eicosanóides e prostaglandinas têm sido muito estudados no tratamento de diabetes e dislipidemias, sendo de grande importância para a indústria farmacêutica. O potencial farmacológico dos RNs consiste, em parte, na habilidade de moléculas reproduzirem ou inibirem a atividade dos ligantes naturais. De fato, agonistas e antagonistas sintéticos de muitos receptores nucleares são constantemente usados no combate ao câncer em quimioterapias e em fármacos imuno-supressivos ou antiinflamatórios.

Existem três principais isotipos de PPAR, PPAR α , PPAR β e PPAR γ . Cada um desses isotipos é expresso diferencialmente nos tecidos, de acordo com suas funções. O PPAR α diminui o nível de triglicerídeos, aumenta a tolerância a glicose, ativa monócitos e o metabolismo de ácidos graxos; o PPAR β atua como o principal regulador da queima de gordura e ativador de termogênese; o PPAR γ aumenta a diferenciação de adipócitos e a sensibilidade à insulina (Laudet e Gronemeyer, 1995). O PPAR γ é expresso em uma ampla variedade de tecidos, incluindo coração, cólon, intestino delgado e grosso, rins, pâncreas e

baço, sendo um poderoso alvo terapêutico no tratamento de arterioesclerose e diabetes tipo II.

A importância do PPAR γ no metabolismo humano começou em 1995, quando foi identificado um receptor para a classe de um grupo de fármacos, caracterizadas por aumentar a sensibilidade à insulina, denominadas tiazolidinedionas (TZD) (Lehmann, 1995). Os três fármacos pertencentes a este grupo (pioglitazona, rosiglitazona e troglitazona), potentes e altamente seletivos para o PPAR γ , têm sido utilizados em larga escala na prática, porém seus efeitos colaterais fizeram com que o uso de dois deles, a troglitazona e a rosiglitazona, fossem descontinuados. Atualmente, o planejamento racional de fármacos e a busca por compostos naturais que possam atuar como ligantes do PPAR γ apontaram moléculas como ácido ajuleimico (canabinóide) e a luteonina (flavonóide) como potenciais ativadores deste receptor (Ambrosio et al 2007).

Neste contexto, o objetivo deste projeto será o de buscar alguns compostos da classe dos canabinóides e flavonóides que possam atuar como agonistas do PPAR. Para tanto, será necessário (i) expressar e purificar a proteína recombinante; (ii) selecionar compostos com base na estrutura geral dos ligantes já conhecidos (como rosiglitazona, por exemplo), (iii) testar os compostos em ensaios de transativação em cultura de células de mamíferos; e (iv) tentativas de cristalização do receptor complexado aos compostos mais promissores. É importante ressaltar que estas são metas com imediato impacto na procura racional de agonistas ou antagonistas de PPAR e se insere dentro de uma perspectiva de promoção do desenvolvimento científico-tecnológico na área de receptores nucleares, com vínculos estreitos aos interesses da indústria farmacêutica, da medicina e do setor produtivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- LORENZO, C, *ET AL* (2007) *DIABETES CARE*. 30: 8–13.
- KLEIN S *ET AL* (2007) *DIABETES CARE*. 30: 1647–1652.
- ZIMMET, P *ET AL*. (2005) *J ATHEROSCLER THROMB*. 12: 295–300.
- SONODA, J. *ET AL* (2008) *FEBS LETT*. 582(1): 2–9.
- LAUDET AND GRONEMEYER, (1995) *THE NUCLEAR RECEPTOR- FACTS BOOK*, ACADEMIC PRESS, LONDON.
- TAVARES, V *ET AL*, (2007) *ARQ BRAS ENDOCRINOL METAB*. 51: 526 – 533.
- LEHMANN, J M, (1995) *J BIOL CHEM*. 1995;270:12953-6.
- AMBROSIO, A L B *ET AL* (2007) *J BIOL CHEM*. 282:18625-18633