

28853

O TRATAMENTO COM EXENATIDA PROTEGE ILHOTAS PANCREÁTICAS DOS EFEITOS DELETÉRIOS CAUSADOS PELA MORTE ENCEFÁLICA EM RATOS

Rodrigo Maron Carlessi, Ana Luiza Perez Olive Dias, Andrea Carla Bauer, Cristiane Bauermann Leitão, Daisy Crispim Moreira

Unidade/Serviço: Serviço de Endocrinologia

A reposição de ilhotas pancreáticas é a forma mais eficaz de restabelecimento da homeostase glicêmica em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 com controle metabólico instável. Entretanto, a massiva perda de ilhotas ao longo de seu isolamento do pâncreas de doadores em morte encefálica (ME) restringe a eficiência do processo como um todo, o que dificulta a adoção do transplante de ilhotas como prática clínica de rotina para o tratamento destes pacientes. Entre os principais fatores responsáveis pela perda das ilhotas podemos destacar o intenso estresse inflamatório produzido pela ME do doador. Alguns estudos demonstram que a exenatida, um análogo do glucagon-like peptide-1 (GLP-1), pode atuar diretamente sobre a célula β e exercer atividades antiinflamatórias e pró-proliferativas, levando a uma diminuição na apoptose e ao aumento da viabilidade destas células em cultura. Nós hipotetizamos que essa droga poderia amenizar os danos causados pela ME nas ilhotas, melhorando, assim, a qualidade destas para transplante e, possivelmente, a sobrevida dos enxertos. Assim, nós propomos um estudo em modelo murino de ME, onde a administração de exenatida em animais em que a morte encefálica foi induzida experimentalmente (grupo EXE) foi avaliada em relação à sua possível indução de aumento na viabilidade celular de ilhotas pancreáticas recém isoladas. O efeito do tratamento com exenatida foi também avaliado em relação à expressão da citocina pró-inflamatória IL-1 β no tecido pancreático desses ratos, além da expressão do gene anti-apoptótico B-cell lymphoma 2 (BCL2) nas ilhotas isoladas dos animais. Grupos de animais que não sofreram ME (grupo controle) ou que sofreram ME mas não receberam a droga (grupo ME) foram utilizados como controle nesses experimentos. A viabilidade celular das ilhotas isoladas foi determinada através do ensaio de diacetato de fluoresceína / iodeto de propídeo (FDA/PI). As expressões gênicas de IL-1 β e BCL2 foram determinadas pela técnica de PCR quantitativo em tempo real (RT-qPCR). Observou-se uma redução significativa da viabilidade celular em ilhotas isoladas do grupo ME quando comparadas aos grupos controle e EXE (59,8% \pm 15,5% vs. 88,6% \pm 4,8% vs. 91,6% \pm 0,6%, respectivamente; p=0,011). Além disso, um robusto e significativo aumento na expressão de IL-1 β pôde ser observado nos pâncreas de animais do grupo ME em comparação com animais dos grupos controle e EXE (17,5 \pm 12,1 vs. 1,9 \pm 1,7 vs. 1,9 \pm 2,6 unidades arbitrárias, respectivamente; p=0,012). Por último, nossos dados sugerem um aumento na expressão de BCL2 nas ilhotas isoladas dos animais do grupo ME quando comparadas aos grupos controle e EXE (1,36 \pm 0,12 vs. 1,0 \pm 0,25 vs. 0,93 \pm 0,28 unidades arbitrárias, respectivamente; p=0,11). Esta diferença não foi formalmente significativa, mas sugere um efeito compensatório para contrabalançar a excessiva indução de apoptose nas células originadas dos animais do grupo ME. Em conclusão, nossos dados indicam um aumento do estado inflamatório, além de uma diminuição da viabilidade das ilhotas provenientes dos animais em ME. Assim como sugerido previamente, o tratamento com exenatida protegeu as ilhotas de tais efeitos deletérios causados pela ME. Os resultados deste estudo poderão ser traduzidos em uma nova estratégia para a melhoria da qualidade das ilhotas pancreáticas destinadas a transplante. Projeto aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) – HCPA Projeto GPPG – 11-0623. Apoio financeiro: CNPq, FIPE-HCPA, FAPERGS.