

IMPORTÂNCIA DO RESVERATROL NA MANUTENÇÃO DO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO

Autor: Beatriz Santiago Guerra¹; Co-autora: Elisabete Maria da Silva Rocha¹;
Orientador: Roberta Luciana do Nascimento Godone¹.

¹Faculdade Maurício de Nassau de Caruaru, e-mail: guerrabsantiago@gmail.com

Introdução

As Sirtuínas (SIRTs) são uma classe de proteínas que são conhecidas por estar implicadas em processos fisiológicos importantes como, por exemplo, processos metabólicos em células, dentre eles a sobrevivência celular, apoptose, proliferação entre outros, são substancialmente enzimas que são classificadas como alvos para intervenção de doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e câncer. (CARAFA e col, 2016).

Além disso, as sirtuínas podem ser chamadas de gerontogenes, pois a partir de modificações nas mesmas poderemos ter uma longevidade de vida retardando processos e doenças relacionadas ao envelhecimento. Trabalhando no processo de codificação de proteínas com atividade de desacetilase que são opostas a acetiltransferase que compõe um papel muito importante no envelhecimento. (MICHÁN e CASTILLO, 2011).

Elas apresentam como característica única à junção com nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) que é uma coenzima, onde haverá ativação das desacetilases, concedendo o metabolismo genético celular controlando a longevidade e envelhecimento por diversos parâmetros e diversos organismos, aonde ao longo da idade o corpo vai dispor de uma perda notória do complexo NAD que é o que justamente leva o corpo ao envelhecimento. (IMAI e GUARENTE, 2016).

As SIRTs formam um grupo que os membros vão de 1 a 7. A SIRT 1 foi a primeira por isso é chamada de primeira e sendo até hoje a mais estudada, está bastante envolvida em vários progressos neuronais como, por exemplo, o Parkinson, ela tem como função a neuroproteção estabelecendo às células neurais a sobrevivência, já sua associação com a NAD mostra que é um ótimo alvo terapêutico para acidentes vascular cerebrais isquêmicos, pois atua na neurogênese e reparo vascular. (GRABOWSKA e col, 2017).

Foram feitas algumas observações da SIRT 1 que mostrou que diante de tumores ela desacetiliza a p53 que promove a morte celular, ela toda via trabalhará como supressora de tumor realizando a

inibição de oncogenes, genes supressores de tumor e oncoproteínas. Seu papel é muito positivo quando descritos em humanos, mas ela atua como sua própria análoga. (GRABOWSKA e col, 2017).

A SIRT 2, segundo membro da família, é responsável por processo de apoptose e controle na progressão do ciclo celular, como no caso do apoptose ela atuará regulando a p53, procedendo também semelhante a SIRT 1 em processos de regulação de promoção e supressão de tumor, elas atuam também em conjunto com o NAD para desacetilar a glucoquinase que trata da regulação da glicose. A SIRT 3 está bem co-ligada a doenças neurodegenerativas, ela protegerá os neurônios contra os danos oxidativos e ao estresse, em conjunto também com o NAD desacetila e ativa muitas proteínas mitocondriais, para que tenha sempre uma sistematização da proliferação, diferenciação e sobrevivência de células neuronais, ela inibe a glicólise para que haja uma supressão de tumor após a sua desacetilação e ativação do piruvato. (GRABOWSKA e col, 2017).

A SIRT 4 não dispõe de uma atividade com o NAD ao contrário de outras SIRTs, mas tem a função de ribosiltransferase, que a partir de danos ao DNA esta SIRT será ativada e retém o ciclo celular fazendo com que haja uma inibição do metabolismo da glutamina a nível mitocondrial, coibindo proliferação, invasão e migração de células tumorais. A SIRT 5 não tem o seu papel tão estabelecido em relação as outras mas sabe-se que ela é responsável por uma superexpressão de cânceres ligados ao trato respiratório sendo tratado com um marcador que não evidenciará um bom prognóstico ao paciente. A SIRT 6 promove ações que controlam a homeostase celular, repara DNA, faz a manutenção dos telômeros e diferenciação celular. E por fim a SIRT 7, que mostra que sua alta expressão esta bastante associada a tumores mais agressivos e apresenta um índice de baixa sobrevivência ao paciente, enquanto que sua redução leva a um câncer menos agressivo (CARAFA e col, 2016).

Estudos realizados mostraram um composto fenólico de base natural denominado Resveratrol (RES) que age diretamente nestas SIRTs diminuindo a progressão do envelhecimento e o câncer, estimulando a saúde, em razão de que ele pode prolongar a vida humana tendo como alvo chave a regulação dos MicroRnas (miR). (MCCUBREY e col, 2017).

O RES vem sendo testado em vários parâmetros e doenças relacionadas ao envelhecimento e estão presentes principalmente em uvas e no vinho tinto, essas moléculas operam inibindo a atividade do citocromo p450 e a atividade da ciclooxigenase que ocasionará uma apoptose induzida, o RES pode agir também como marcador para indução de apoptose de células T ativadas e suprimir o fator

de necrose tumoral alfa e a interleucina 17, sendo bastante útil também em doenças autoimunes, associados a SIRTs que estão co-ligadas a doenças do envelhecimento, onde através da manutenção das mesmas poderemos ter um retardo no envelhecimento (MCCUBREY e col, 2017).

Objetivos

Mostrar mecanismos e ação das Sirtuínas com as doenças ligadas ao envelhecimento, como também a sua associação ao Resveratrol, um medicamento fitoterápico que após administrado interage com as SIRTs retardando o envelhecimento e ajudando no prognóstico de várias doenças.

Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática do tipo narrativa utilizando as bases de dados Scielo, Pubmed, e Medline. Este trabalho teve como critérios de inclusão: artigos nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola publicados entre os anos de 2011 e 2017 com magnitude temática. Foram excluídos do estudo artigos incompletos que interpelaram outros tipos de estruturas temáticas sobre as SIRTs e sua associação com o Resveratrol. Por conseguinte foram encontrados dez artigos e sete foram escolhidos para esta revisão, as palavras chaves foram: “*sirtuínas*”, “*envelhecimento*” e “*resveratrol*”.

Resultados

Foram aplicados critérios de inclusão como: artigos das línguas portuguesa, inglesa e espanhola entre os anos de 2011 á 2017 os quais tinham uma grande proeminência temática. Foram excluídos artigos incompletos que abordavam outras estruturas temáticas sobre as SIRTs que não fossem congruentes ao envelhecimento e sua associação com o RES. Por conseguinte foram encontrados dez artigos científicos e sete utilizados.

As SIRTs são dependentes dos NAD para que tenham todas as suas funções trabalhando em homeostase, além disso, elas atuam diretamente nas células procariotas e eucariotas regulando relevantes processos metabólicos.

As SIRTs 1 e 2 exerceram a função de agir diretamente no núcleo e citoplasma celular, a 3,4 e 5 agem na mitocôndria e as 6 e 7 no núcleo celular. Todas vão estar envolvidas na progênie do câncer, as 1,2 e 3 além do câncer estão envolvidas também em processos de doenças neurodegenerativas.

Houve um crescimento ao número de estudos do NAD relacionados às SIRTs enfatizando a sua relação com o envelhecimento e longevidade, as SIRTs também exercem uma função enzimática, como por exemplo, a SIRT 1 denominada deacetilase. Essas atividades exigem que elas estejam diretamente co-ligadas ao NAD, os artigos relatam que o envelhecimento humano leva a desaceleração da atividade das SIRTs, decaindo também o NAD. Se o NAD apresentar-se adinâmico a ativação das SIRTs será limitada podendo ocasionar na progressão de doenças.

O RES foi utilizado em mais de 100 estudos clínicos com doenças diretamente conjuntas a senectude, com isso foi visto que o RES provoca nas células quando administrado, a apoptose e a supressão do fator de necrose tumoral alfa, a interleucina 17 e citocinas. Foi proposto também seu uso em processo de doenças autoimunes, além disso ele inibe fatores que favorecem a hipóxia vascular tendo assim atividade anti-cancêr. O RES é ativador de SIRTs, e como elas estão rigorosamente atadas com o processo de envelhecimento, a sua junção a elas estão relacionados a dar um grande aumento de longevidade e expectativa de vida em pacientes.

Discussão

As SIRTs 1 são as que mais vão estar envolvidas nos processos metabólicos biológicos, elas podem agir em diversos órgãos como no pâncreas conjuntamente com as SIRTs 4 aumentando a secreção de insulina incitada pela glicose; no fígado ela inibirá a glicogenólise, onde deste mesmo órgão vamos ter também a ação das SIRTs 3 que promovem a oxidação de ácidos graxos, ativa o ciclo da uréia e faz a cetogênese. Já nos músculos a SIRT 1 expande a sensibilidade destes na obtenção de glicose; no tecido adiposo vão estar presentes as SIRTs 1,2 e 6 , a SIRT 1 ativa a expressão de adipocina que é de extrema relevância para o metabolismo energético, a SIRT 2 coíbe a diferenciação dos adipócitos pela desacetilação de proteínas e a SIRT 6 é reguladora de expressão de genes que dizima a biossíntese de triglicerídeos. (SOARES e col, 2014).

A SIRT 7 transloca nucleotídeos para a cromatina e citoplasma celular o que vai acarretar em transcrição reduzida de de RNA ribossômico. Uma das mais importantes SIRTs depois da 1 é a 2, pois ela media a prolongação da longevidade a partir de restrições calóricas , e a SIRT 6 quanto mais expressa mais há o prolongamento de vida. As modificações de senescência celular variam de mudanças na cromatina que influenciará diretamente a expressão gênica, deixando o DNA mais suscetível a danos. Esta suscetibilidade tem relação com a baixa de NAD a nível celular e conseqüentemente uma baixa de SIRTs, esse quadro ocasionará uma situação psedohipóxica de início, onde vai havendo uma imobilização de interferóns. Por cosequencia a diminuição da

atividade das SIRT1 vai reduzindo e as várias funções biológicas como diminuição de biogênese mitocondrial, metabolismo antioxidante e oxidativo também. (GRABOWSKA e col, 2017).

Nos estudos sobre as SIRT1 relacionadas ao RES, mostraram-se melhorias em geral no estado de saúde da pessoa a qual faz a administração, tendo em ênfase o grande declínio do envelhecimento, incluindo a diminuição das inflamações, aumento da atividade motora e ainda a contenção da densidade mineral óssea. Ele apresenta um baixo peso molecular e consegue atravessar a barreira hematoencefálica protegendo o SNC contra lesões (SOARES e col, 2014).

Conclusões

Nos últimos anos tiveram crescentes estudos sobre as SIRT1, mesmo sendo a classe I a mais estudada, pouco se sabe sobre o mecanismo dessas moléculas, de acordo com estudos atuais foi constatado que elas são controladas pela dieta e por funções metabólicas, fazendo-se objeto de inúmeros alvos terapêuticos de doenças, mas ainda torna-se bastante necessário estudos nessa área para compreender sua ação em humanos. Elas desenvolvem um enorme papel na integridade do genoma celular, participam da conservação do estado normal de condensação da cromatina, e na resposta e reparo a um dano a nível genômico, modulação de estresses oxidativos e metabolismos energéticos. As SIRT1 fazem parte de um sistema suficientemente complexo e vem influenciando várias outras moléculas reguladoras corporais e vias de sinalização, onde são peças-chave quando se trata de envelhecimento. De outro modo deve-se ser analisado a ação das SIRT1 em um organismo bastante complexo com um de ser humano, e vemos também que o processo de senectude é multifatorial.

Ainda pouco se sabe sobre as SIRT1 e sobre seus mecanismos de ação, como por exemplo, a via utilizada para exercer as suas ações tanto biológicas quanto associadas ao RES. Mas de primeira instância conseguimos observar que a modulação é bastante satisfatória. Com tudo concluímos que se torna bastante promissor a associação do RES as SIRT1, pois são potentes moduladoras e conseguem reverter quadros de doenças aumentando a longevidade.

Referências Bibliográficas.

1. CARAFA, V.; ROTILI, D.; FORGIONE, M.; CUOMO, F.; SERRETIELLO, E.; HAILU, G. S.; JARHO, E.; LAHTELA-KAKKONEN, M.; MAI, A.; ALTUCCI, L.; **Sirtuin functions and modulation: from chemistry to the clinic.** Clinical Epigenetics, p. 1- 21. 2016
2. MICHÁN, S.; CASTILLO, J. E.; **Genética molecular y biogerontología en la era posgenómica: un enfoque en las sirtuinas.** Acta. Biol. Columb. p. 139- 160. 2011

3. IMAI, S-I.; GUARENTE, L.; **It takes two tango: NAD and sirtuins in aging / longevity control.** Nature Partner Journals. p. 1- 6. 2016
4. GRABOWSKA, W.; SIKORA, E.; BIELAK- ZMIJEWSKA, A.; **Sirtuins a promising target in slowing down the ageing process.** Biogerontology. P. 447- 476. 2017
5. MCCUBREY, J.A.; LERTPIRIYAPONG, L.; STEELMAN, L.; ABRAMS, S.L.; YANG, L.V.; MURATA, R.M.; ROSALEN,P.L.; SCALISI, A.; NERI, L.M.; COCCO, L.; RATTI, S.; MARTELLI, A.M.; LAIDLER, P.; DULINSKA-LITEWKA, J.; RAKUS, D.; GISAK, A.; LOMBARDI, P.; NOCOLETTI, F.; CANDIDO, S.; LIBRA, M.; MONTALTO, G.; CERVELLO, M.; **Effects of resveratrol, curcumin, berberine and other nutraceuticals on aging cancer development, cancer stem and microRNAs.** Aging. p. 1477- 1536 . 2017
6. SHARMA, A.; DIECKE, S.; ZHANG, W. Y. LAN, F.; HE, C.; MORDWINKIN, N.M.; CHUA, K. F.; WU, J. C.; **The role of SIRT 6 protein in aging and reprogramming of human induced pluripotent Stem cells.** The journal of biological chemistry. P. 18349-18447.
7. SOARES, T. C. J.; **Situínas- Artigo de revisão bibliográfica.** P.1-24. 2014

IMPORTÂNCIA DO RESVERATROL NA MANUTENÇÃO DO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO

Autor: Beatriz Santiago Guerra¹; Co-autora: Elisabete Maria da Silva Rocha¹;
Orientador: Roberta Luciana do Nascimento Godone¹.

¹Faculdade Maurício de Nassau de Caruaru, e-mail: guerrabsantiago@gmail.com

Introdução: As Sirtuínas (SIRT) compreendem um grupo de proteínas que são responsáveis por várias funções metabólicas biológicas com também possuem a função de catalisadoras de reações, ou seja, atividade enzimática. São também denominadas de gerontogenes pelo fato de que podem sofrer transmutações induzidas por medicações que farão com que haja um retardo no processo e doenças relacionados ao envelhecimento. Elas atuam conjuntamente com o complexo nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD), num espécie de chave-fechadura, sendo o NAD uma coenzima onde atuaram no metabolismo genético controlando diversos parâmetros celulares relacionados ao envelhecimento celular. Elas juntas estabelecem um grupo formado com 7 tipos de SIRTs, que vão do número 1 ao 7, até hoje a mais estudada é a 1 e é a que mais vai está correlacionada a processos metabólicos e fisiológicos humanos. Mas cada uma vai ter a sua função diretamente estabelecida. O Resveratrol (RES), é um medicamento bastante utilizado para terapias de longevidade associado a SIRT. **Objetivos:** Mostrar os mecanismos e a ação das Sirtuínas com as doenças ligadas ao envelhecimento, como também a sua associação ao Resveratrol. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática do tipo narrativa utilizando as bases de dados Scielo, Pubmed, e Medline. **Resultados:** Foram aplicados critérios de inclusão como: artigos das línguas portuguesa, inglesa e espanhola entre os anos de 2011 á 2017 os quais tinham uma grande proeminência temática. Foram excluídos artigos incompletos que abordavam outras estruturas temáticas sobre as SIRTs que não fossem congruentes ao envelhecimento e sua associação com o RES. Por conseguinte foram encontrados dez artigos científicos e sete utilizados. As SIRTs desempenham um papel muito importante nas reações bioquímicas e fisiológicas do organismo, estando envolvidas desde o controle do ciclo celular até os processos de iniciação de câncer. Já o RES está intimamente relacionado a processos de senectude, onde este é ativador de SIRTs, e como elas estão rigorosamente atadas com o processo de envelhecimento, a sua junção a elas estão relacionados a dar um grande aumento de longevidade e expectativa de vida em pacientes.

Discussão: Nos estudos sobre as SIRTs relacionadas ao RES, mostraram-se melhorias em geral no estado de saúde da pessoa a qual faz a administração, tendo em ênfase o grande declínio do envelhecimento, incluindo a diminuição das inflamações, aumento da atividade motora e ainda a contenção da densidade mineral óssea. Ele apresenta um baixo peso molecular e consegue atravessar a barreira hematoencefálica protegendo o SNC contra lesões.

Conclusões: As SIRTs fazem parte de um sistema suficientemente complexo e vem influenciando várias outras moléculas reguladoras corporais e vias de sinalização, onde são peças chaves quando se trata de envelhecimento. Ainda pouco se sabe sobre as SIRTs e sobre seus mecanismos de ação, como por exemplo, a via utilizada para exercer as suas ações tanto biológicas quanto associadas ao RES. Mas de primeira instância conseguimos observar que a modulação é bastante satisfatória.

Palavras-chave: Sirtuínas, Longevidade, Regulação e Gerontogenes.