

DIABETES E SISTEMA PURINÉRGICO: PAPEL NEUROMODULADOR DO ÁCIDO CAFEICO

Maria Rosa Chitolina^{1*}, Milagros F. Vera Castro², Charles E. Assmann², Naiara Stefanello², Karine P. Reichert², Aniélen D. da Silva², Vanessa V. Miron², Vitor B. Mostardeiro², Margarete Bagatini³, Vera Maria M. Morsch¹

1. Professora, Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica, Universidade Federal de Santa Maria
2. Estudante do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica, Universidade Federal de Santa Maria
3. Professora, Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas, Campus Chapecó, Universidade Federal da Fronteira Sul

Resumo

O Diabetes mellitus (DM) é uma desordem metabólica e representa um dos maiores problemas de saúde no mundo, afetando quase 422 milhões de pessoas (WHO, 2023). O DM é caracterizado por níveis elevados de glicose sanguínea, isto é, hiperglicemia, a qual resulta de uma inadequada regulação na homeostase do metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas por parte do hormônio insulina (ADA, 2023).

A via de sinalização purinérgica é composta por nucleotídeos de adenina, como ATP, ADP, AMP e o seu nucleosídeo (adenosina), assim como as enzimas NTPDase, 5'-NT e adenosina desaminase (ADA) e por receptores purinérgicos. Estes componentes estão presentes em praticamente todos os tecidos do organismo e medeiam diversos processos fisiopatológicos (REICHERT et al., 2021). Neste contexto, estudos têm demonstrado o envolvimento da sinalização purinérgica em diferenças doenças, tais como o diabetes.

Nosso grupo de pesquisa vem estudando o DM há 19 anos. Neste período foi consolidado o papel da via purinérgica no diabetes. Os resultados, de uma maneira geral, demonstraram os potenciais efeitos benéficos de diversos compostos bioativos como o resveratrol (SCHMATZ et al., 2009), a quercetina (MACIEL et al., 2013), o ácido rosmarínico (MUSHTAQ et al., 2015), o ácido clorogênico, a cafeína (STEFANELLO et al., 2014) e o ácido gálico (PEREIRA et al., 2018), contra alterações deletérias da hiperglicemia. Todos estes compostos apresentaram um efeito modulatório e protetor contra as mudanças nas atividades enzimáticas e/ou na expressão de receptores em nível do sistema purinérgico. Além disso, os compostos bioativos reduziram parâmetros relacionados ao estresse oxidativo e contribuíram para atenuar os danos causados por esta doença.

É sabido que a hiperglicemia pode levar a alterações nas funções de linfócitos, desencadeando processos inflamatórios e uma maior probabilidade no desenvolvimento de doenças vasculares. Além disso, níveis glicêmicos elevados podem causar alterações na estrutura e fisiologia do cérebro, principalmente na região do hipocampo, o qual está envolvido na formação, organização e armazenamento de memórias.

Relacionado a isto, a via de sinalização purinérgica, além de atuar em respostas inflamatórias, e estar envolvida no início das respostas imunes primárias, desempenha importantes funções na modulação do sistema nervoso central (SNC) (ZARRINMAYEH et al., 2020). A fim de controlar processos inflamatórios e neurodegenerativos, bem como diminuir a incidência de complicações vasculares e comprometimento cognitivo no DM, terapias com compostos naturais têm sido foco de investigações. Neste sentido, o ácido cafeico (AC), um composto fenólico conhecido por ter um amplo espectro de atividades farmacológicas, tem demonstrado um potencial benéfico na diminuição do risco de inflamação, na melhora cognitiva, contra danos cerebrais e comprometimento da memória. Anteriormente demonstramos o envolvimento deste composto em nível do sistema purinérgico e colinérgico em plaquetas, linfócitos e no sistema nervoso em ratos saudáveis (ANWAR et al., 2012; 2013), da mesma forma avaliamos o efeito deste na atividade de ectoenzimas em plaquetas (PELINSON, 2015). Contudo, ainda existiam lacunas sobre o possível potencial anti-inflamatório e neuroimunomodulatório do AC no estado diabético. Dessa forma, tornou-se relevante avaliar o efeito deste ácido fenólico, assim como o possível envolvimento de seu mecanismo de ação no sistema purinérgico a nível do SNC e em marcadores oxidativos e inflamatórios.

Primeiramente, avaliamos o papel do AC na via de sinalização purinérgica relacionada à diminuição do risco de inflamação em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina (STZ) via intraperitoneal (IP). Observamos que: a) O tratamento com AC reduziu a hidrólise de ATP e ADP (linfócitos) e os níveis de ATP (sérico), reverteu o aumento da atividade da ADA (linfócitos) em ratos diabéticos; b) aumentou a expressão gênica da interleucina IL-10 e do receptor A2AR, independentemente da condição dos animais (saudáveis ou diabéticos); c) AC atenuou o aumento de marcadores de estresse oxidativo e reverteu a diminuição dos parâmetros antioxidantes dos animais diabéticos (CASTRO et al., 2021).

Ainda, exploramos os efeitos AC na aprendizagem, memória espacial, atividades enzimáticas e densidade de receptores purinérgicos, bem como parâmetros inflamatórios no córtex e hipocampo de ratos diabéticos. Os resultados mostraram que o AC: a) aliviou déficits de memória e aprendizado em ratos diabéticos; b) reverteu o aumento da atividade da ADA; c) reduziu a hidrólise de ATP e ADP; d) aumentou a densidade do receptor A1R e reverteu o aumento da densidade de P2X7R e A2AR em ambas as estruturas avaliadas; e)

causou elevação atenuada da densidade de NLRP3, Caspase 1 e IL-1 β em animais diabéticos; f) aumentou a densidade de IL-10 (CASTRO et al., 2023).

Nossos achados sugeriram que o AC poderia melhorar a desregulação da homeostase redox, processos inflamatórios, bem como déficits cognitivos e mitigar a neuroinflamação associada à sinalização purinérgica alterada no estado diabético. Dessa forma, pretende-se continuar com o estudo do ácido cafeico na via purinérgica, contribuindo assim para esta importante área de conhecimento.

Autorização legal: Todos os procedimentos descritos foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), sob o número de registro **5635030516**.

Palavras-chave: Compostos fenólicos; inflamação, comprometimento cognitivo; neuroinflamação.

Apoio financeiro: Os autores agradecem o financiamento fornecido pelas agências: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (processo CAPES/PROEX números: 23038.004173/2019-93 e 88882.182188/2018-01; n. 0493/2019), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e FAPERGS.

Referências bibliográficas

ASSOCIATION AD (2023) THE AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). **Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023**. Diabetes Care.

ANWAR, J.; SPANEVELLO, R.; THOMÉ, G.; STEFANELLO, N.; SCHMATZ, R.; GUTIERRES, J.; VIEIRA, J.; BALDISSARELLI, J.; BARBOSA, F.; MELGAREJO DA ROSA, M.; RUBIN, M.; FIORENZA, A.; MORSCH, V.; SCHETINGER, R. Effects of caffeic acid on behavioral parameters and on the activity of acetylcholinesterase in different tissues from adult rats. **Pharmacology, Biochemistry and Behaviour**, v. 103(2), p 386–394, 2012

ANWAR, J.; SPANEVELLO, R.; PIMENTEL, V.; GUTIERRES, J.; THOMÉ, G.; CARDOSO, A.; ZANINI, D; MARTINS, C.; EINLOFT, H; BAGATINI, M. et al. Caffeic acid treatment alters the extracellular adenine nucleotide hydrolysis in platelets and lymphocytes of adult rats. **Food Chemistry Toxicology**, v. 56, p. 459–466, 2013

CASTRO, M.; STEFANELLO, N.; ASSMANN, C.; BALDISSARELLI, J.; BAGATINI, M.; DA SILVA, A.; DA COSTA, P.; BORBA, L., DA CRUZ, IBM., MORSCH, VM.; SCHETINGER, MR. Modulatory effects of caffeic acid on purinergic and cholinergic systems and oxi-inflammatory parameters of streptozotocin-induced diabetic rats. **Life Sciences**, v. 277, p. 1–12, 2021

CASTRO M.; ASSMANN C.; STEFANELLO N.; REICHERT K.; PALMA T.; DA SILVA A.; MIRON V.; MOSTARDEIRO V.; MORSCH V.; SCHETINGER M.R. Caffeic acid attenuates neuroinflammation and cognitive impairment in streptozotocin-induced diabetic rats: Pivotal role of the cholinergic and purinergic signaling pathways. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 115:109280, 2023

MACIEL, M.; COSTA, M.; MARTINS, B.; FRANÇA, T.; SCHMATZ, R.; GRAÇA, L.; DUARTE, F.; DANESI, C.; MAZZANTI, M.; SCHETINGER, M.; PAIM, C. et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of quercetin in functional and morphological alterations in streptozotocin-induced diabetic rats. **Research in Veterinary Science**, v. 95, p. 389–397, 2013

MUSHTAQ, N.; SCHMATZ, R.; PEREIRA, L.; AHMAD, M.; STEFANELLO, N.; VIEIRA, J.; SCHETINGER, M. R.; et al. Rosmarinic acid prevents lipid peroxidation and increase in acetylcholinesterase activity in brain of streptozotocin-induced diabetic rats. **Cell Biochemistry and Function**, v. 32, p. 287–293, 2014

PELINSON, L. **Efeitos do Ácido Cafeico na atividade de Ectoenzimas e no tempo de coagulação sanguínea em ratos Diabéticos tipo 1**. 54 p. Dissertação, (Mestrado em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica) - Universidade Federal de Santa Maria, RS, 2015.

PEREIRA, A. DA S.; DE OLIVEIRA, L.; LOPES, T.; BALDISSARELLI, J.; PALMA,

T.; SOARES, M.; SPOHRC, L.; MORSCH, V. et al. Effect of gallic acid on purinergic signaling in lymphocytes, platelets, and serum of diabetic rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 101, p. 30–36, 2018

PEREIRA A DA S.; MIRON VV.; CASTRO MFV.; et al. Neuromodulatory effect of the combination of metformin and vitamin D3 triggered by purinergic signaling in type 1 diabetes induced-rats. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 563:111852, 2013

REICHERT KP, CASTRO MFV, ASSMANN CE, BOTTARI NB, MIRON VV, CARDOSO A, STEFANELLO N, MORSCH VMM, SCHETINGER MRC. Diabetes and hypertension: Pivotal involvement of purinergic signaling. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 137, p. 1112–1173, 2021

SCHMATZ, R., MAZZANTI, C.M., SPANEVELLO, R., STEFANELLO, N., GUTIERRES, J., et al. Resveratrol prevents memory deficits and the increase in acetylcholinesterase activity in streptozotocin-induced diabetic rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 610(1-3), p. 42–48, 2009

STEFANELLO, N.; SCHMATZ, R.; PEREIRA, L.; RUBIN, M.; da ROCHA, J.; FACCO, G.; PEREIRA, M.; MAZZANTI, C.; PASSAMONTI, S.; RODRIGUES, M. et al. Effects of chlorogenic acid, caffeine, and coffee on behavioral and biochemical parameters of diabetic rats. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 388, p. 277–286, 2014

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Diabetes: Overview**. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1>. Acesso em maio de 2023.