

## CARACTERÍSTICAS MOLECULARES DA RESTRIÇÃO CALÓRICA NO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO

Guilherme Silva Costa (*Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre UFCSPA*  
[guilhermesc@ufcspa.edu.br](mailto:guilhermesc@ufcspa.edu.br))

Tamara Rosa Lansini Pereira Tolotti (*Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre*  
*UFCSPA* [tamara.lansini@gmail.com](mailto:tamara.lansini@gmail.com));

Bruna Camargo (*Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre UFCSPA*  
[bcamargo@ufcspa.edu.br](mailto:bcamargo@ufcspa.edu.br));

Jeovana Ceresa (*Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS* [jeovana.ceresa@yahoo.com.br](mailto:jeovana.ceresa@yahoo.com.br));

Fernando Antônio Costa Xavier (*Pontífice Universidade Católica do Rio Grande do Sul PUCRS*  
[fernando.coxavier@gmail.com](mailto:fernando.coxavier@gmail.com))

### RESUMO

O envelhecimento é caracterizado pela perda de função fisiológica, que leva a um declínio funcional e, com o tempo, à morte. O envelhecimento é um fator de risco considerável para o desenvolvimento de doenças como diabetes tipo II, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas e câncer. Os sistemas sensíveis à energia têm uma função notável no processo de envelhecimento. Atualmente, a restrição calórica (RC) é a intervenção mais bem compreendida capaz de prolongar a expectativa de vida de leveduras à humanos. Embora benéfica, aplicar os protocolos da RC em humanos não é fácil, devido a motivos óbvios de baixa aderência. Nos últimos anos, as pesquisas em envelhecimento foram capazes de elucidar os processos bioquímicos por trás da RC e também demonstraram a função de algumas substâncias sobre estes processos. Esta revisão irá discutir brevemente e relacionar as principais rotas bioquímicas responsáveis pelos efeitos da RC. Nesta revisão também será abordada a função da rapamicina, do resveratrol e da metformina sobre os efeitos da RC na longevidade.

**Palavras-chave:** Envelhecimento. Restrição Calórica. mTOR. Sirtuínas. AMPK.

### INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo de degradação contínuo que afeta todas as pessoas, tendo como resultado final a morte. Nenhum atestado de óbito de pessoas idosas apresenta o envelhecimento como *causa mortis*; na realidade, estas mortes são causadas por

um acúmulo de danos que o organismo sofre ao longo dos anos. Estes danos têm uma relação próxima com o declínio metabólico associado ao envelhecimento, o qual é uma das etiologias de doenças como diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares e derrames (BARZILAI et al., 2012). Alguns destes danos podem ser prevenidos ao se abster do contato com agentes nocivos ou devido as adaptações naturais do organismo que elevam as defesas contra estes agentes, como a produção endógena de antioxidantes frente ao acúmulo de agentes oxidativos. Diversos autores (HOLLOSZY, 2007; FONTANA; PARTRIDGE; LONGO, 2010; CABO, 2015; NOZAD, 2015) têm demonstrado que a expectativa de vida dos seres vivos pode ser aumentada com uma miríade de terapias voltadas à manutenção da longevidade. A redução da ingestão de nutrientes, sem levar à má nutrição, conhecida como restrição calórica (RC), é bem conhecida por prolongar a vida útil de muitos seres vivos, incluindo os primatas (HOUTKOOPE; WILLIAMS; AUWERX, 2010). Embora seja um método eficaz, os mecanismos responsáveis por seus efeitos ainda não são completamente conhecidos. Os mecanismos atualmente descritos resumem-se principalmente à ação de três proteínas intracelulares: o alvo mecanístico da rapamicina (mTOR), envolvido principalmente com sinalização da insulina, tradução de mRNA e autofagia; e as desacetilases proteicas sirtuínas (Sirt) e a quinase dependente de AMP (AMPK), responsáveis principalmente pela regulação da sobrevivência celular. (HOUTKOOPE; WILLIAMS; AUWERX, 2010). Embora existam outras moléculas envolvidas com a RC, a mTOR, as Sirt e a AMPK são as melhores candidatas ao prolongamento da longevidade e tratamento de doenças relacionadas ao envelhecimento devido à sua sensibilidade a intervenções farmacológicas (GUARENTE, 2016). A literatura científica sobre a RC ainda é pequena e os dados muitas vezes se encontram fragmentados. Tendo em vista a importância do tema, bem como suas implicações para a saúde humana, faz-se necessário reunir os dados sobre RC para facilitar a busca e a compreensão deste assunto. Esta revisão terá seu foco direcionado à função da mTOR, das sirtuínas e da AMPK na RC devido à sua relevância para a área. Serão descritas as principais funções fisiológicas e os mecanismos moleculares com os quais estas proteínas estão envolvidas.

## **METODOLOGIA**

O presente trabalho tem como objetivo medir em nível molecular o sucesso da RC na fisiologia do envelhecimento. Em um primeiro momento foi feita uma pesquisa bibliográfica em artigos acadêmicos que tratam do assunto. Foram incluídos artigos originais

indexados entre 2009 e 2013 com delineamento experimental ou observacional realizados em humanos. As buscas foram realizadas na PubMed, e LILACS.

Todas as proteínas presentes na biologia molecular e na fisiologia do envelhecimento foram isoladas para que pudéssemos avaliar seus mecanismos de ação. Este trabalho revisou os mecanismos de sensibilidade à nutrientes envolvidos na RC. A literatura mostra uma correlação entre AMPK, Sirt1 e TORC1, evidenciando que a privação de nutrientes, sem subnutrição, pode promover a longevidade. É muito provável que AMPK, Sirt1, TORC1 realmente representem o funcionamento da RC. Apesar de existir literatura contrária, a grande maioria dos estudos mostram evidências que apontam neste sentido. Ensaios que visem aprofundar o conhecimento dos mecanismos enzimáticos e moleculares envolvidos na RC trarão ainda mais luz sobre o tópico.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A compreensão do funcionamento dos demais componentes do complexo TORC1 é muito importante para um entendimento completo da enzima. Pois embora a inibição da TORC1 tenha seus benefícios na longevidade, ela traz consigo alguns efeitos adversos que precisam de atenção, como resistência à insulina e defeitos de cicatrização (LÓPEZ-OTÍN et al., 2013). Uma maior compreensão da TORC2 pode contribuir para entendermos os efeitos adversos da rapamicina (LAMMING et al., 2012). Estudos com a TORC1 podem ser muito frutíferos, pois a enzima tem funções regenerativas ainda não devidamente exploradas (WALTERS; DENEKAHANNEMANN; COX, 2016). A função do resveratrol como ativador da Sirt1 é bem descrita. A literatura também é bem clara sobre a atividade antioxidante do resveratrol; isso tudo indica um papel da Sirt1 como mediador desta atividade. Ao mesmo tempo, também ressalta a importância dos antioxidantes na longevidade. Por se tratar de um composto alimentar, de fácil acesso e com extensa literatura atestando seus benefícios, o resveratrol apresenta um grande potencial para estudos de longevidade em humanos.

Por essa razão estamos isolando cada proteína para reproduzir em vitro seus mecanismos e compreender o seu complexo mecanismo de funcionamento.

## **CONCLUSÕES**

O avanço da compreensão sobre o funcionamento da RC é empolgante. O conhecimento de alvos terapêuticos para a RC abre algumas portas para uma humanidade mais longa, mas estes são apenas os primeiros passos. Muitas perguntas surgem. A

rapamicina como terapia ainda tem muito que ser estudada. Seus efeitos sobre a sensibilidade à insulina mediada pela TORC2 (LAMMING et al., 2012) são um problema que pode levar um bom tempo para ser resolvido. A literatura sugere que a AMPK é o alvo terapêutico mais promissor para mimetizar a RC. Apesar dos achados, mais estudos sobre a segurança dos agentes inibidores da AMPK são necessários. A RC é um processo complexo que causa diversas alterações no organismo. A inibição farmacológica a longo prazo da AMPK, embora promissora, pode guardar respostas fisiológicas ainda não compreendidas ou até mesmo ser insuficiente para mimetizar a RC, como é o caso do resveratrol sobre a Sirt1. Devido à dificuldade de se aplicar protocolos de RC em humanos, o uso de fármacos pode ser um grande aliado para mimetizar a RC sem de fato aplicá-la à vida cotidiana.

## REFERÊNCIAS

- ANISIMOV, V. et al. **If started early in life, metformin treatment increases life span and postpones tumors in female SHR mice.** Aging. [S.l.], v. 3, p. 148-157, 2011. BAI, P. et al. **PARP-1 inhibition increases mitochondrial metabolism through SIRT1 activation.** Cell Metabolism. [S.l.], v. 13, p. 461-468, 2011. BAR-PELED, L.; SABATINI, D. M. **Regulation of mTORC1 by amino acids.** Cell Press. [S.l.], v. 24, p. 1-7, 2014.
- BARZILAI, N. et al. **The critical role of metabolic pathways in aging.** Perspective in diabetes. [S.l.], v. 61, p. 1315-1322, 2012. BURNETT, C. et al. **Absence of effects of Sir2 overexpression on lifespan in *C. elegans* and *Drosophila*.** Nature. [S.l.], v. 477, p. 482-486, 2011. CABO, R. et al. **Serum from calorie-restricted animals delays senescence and extends the lifespan of normal human fibroblasts *in vitro*.** Aging, [S.l.], v. 7, p. 152-166, 2015. CARON, A; RICHARD, D; LAPLANTE, M. **The roles of mTOR complexes in lipid metabolism.** Annual Reviews of Nutrition, [S.l.], v. 35, p. 321-348, 2015. CARVALHO, C. et al. **The role of mitochondrial disturbances in Alzheimer, Parkinson and Huntington disease.** [S.l.], v. 15, p. 1-18, 2015. CHEN, J. H. et al. **A moderate low-carbohydrate low-calorie diet improves lipid profile, insulin sensitivity and adiponectin expression in rats.** Nutrients. [S.l.], v. 7, p. 4724-4738, 2015. DIBBLE, C. C. et al. **TBC1D7 is a third subunit of the TSC1-TSC2 complex**

**Basal mTORC2 activity and expression of its components display diurnal variation in mouse perivascular adipose tissue.** Biochemical and Biophysical Research Communications, [S.l.], v. 473, p. 317-322, 2016. FAM, H. K. et al.

**TDP1 and PARP1 deficiency are cytotoxic to rhabdomyosarcoma cells.** Molecular Cancer Research. [S.l.], v. 14, p. 1179-1192, 2013.

**FERNANDEZ-MARCOS, P. J.; AUWERX, J. Regulation of PGC1 $\alpha$ , a nodal regulator of mitochondrial biogenesis.** American Journal of Clinical Nutrition. [S.l.], v. 93, p. 884-890, 2011.

**FONTANA, L.; PARTRIDGE, L.; LONGO, V. D. Extending healthy life span – from yeasts to humans.** Science. [S.l.], v. 328, p. 321-326, 2010.

**GALVAN, V.; HART, M. J. Vascular mTOR-dependent mechanisms linking the control of aging to Alzheimer's disease.** Biochimica et Biophysica Acta. [S.l.], v. 1862, p. 992-1007, 2015.

**GARRATT, M.; NAKAGAWA, S.; SIMONS, M. J. P. Comparative idiosyncrasies in life extension by reduced mTOR signalling and its distinctiveness from dietary restriction.** Aging Cell. [S.l.], p. 1-7.

**GEMS, D.; PARTRIDGE, L. Genetics of longevity in model organisms: debates and paradigm shifts.** Annual Review of Physiology. [S.l.], v. 75, p. 25.1-25.24, 2013.