

Sirtuínas e o envelhecimento

Antonio Alberto Cavalho¹, Rommel Mario Rodríguez Burbano¹

¹ Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências Biológicas, Laboratório de Citogenética Humana. Guamã, PA

Autor para correspondência: antonioalbertoc@hotmail.com

Palavras-chave: sirtuínas, envelhecimento, resveratrol, longevidade, restrição calórica

A close-up photograph showing an elderly hand with wrinkled skin and a pink ribbed sleeve holding a younger, smoother hand. The background is a soft, out-of-focus gradient of light colors.

Entre as certezas que os seres vivos possuem, podemos destacar a certeza de nascer e de morrer. Entretanto, existem no entremeio destas certezas períodos críticos. Um destes períodos é o envelhecimento. Este é um fenômeno variável de pessoa para pessoa, muitas vezes acompanhado de sofrimento, diminuição da capacidade produtiva e perdas econômicas. O fato da população de idosos se mostrar em plena ascensão é motivo de preocupação para as instituições previdenciárias e de saúde, uma vez que o idoso é mais vulnerável a doenças crônicas não transmissíveis como câncer, cardiopatias, diabetes etc. Em todo o mundo, cientistas buscam por uma ferramenta que propicie longevidade e qualidade de vida aos seres humanos.

PROCESSO DE ENVELHECIMENTO

O envelhecimento é um processo natural, comum a todos os seres vivos e comumente associado ao acúmulo de diversas alterações deletérias ocorridas no interior das células e nos tecidos. Muitas hipóteses têm sido propostas para explicar os mecanismos envolvidos no envelhecimento, um assunto tão complexo que, no final do século passado, foram catalogadas mais de 300 hipóteses. Contudo, este tema permanece pouco esclarecido e controverso, e o único consenso que se pode ter em relação a estas hipóteses é que elas se completam e interagem entre si.

Outro aspecto importante sobre o envelhecimento é a pequena probabilidade da existência de um único mecanismo ou gene responsável pelo fenômeno do envelhecimento. Sabe-se, por exemplo, que os telômeros (estruturas constituídas de proteínas e DNA não codificante, encontradas nas extremidades dos cromossomos) desempenham um papel crucial na divisão celular, não apenas impedindo a fusão entre cromossomos, mas também limitando o número de divisões celulares à medida que ocorre o seu encurtamento como resultado a célula perde sua capacidade de renovação e envelhece. Além disto, estudos revelam a existência de uma rede de moléculas que modulam sinais específicos importantes para o controle do envelhecimento celular em mamíferos, sendo destacadas pelo menos três proteínas: a) Sirtuínas (SIRT); b) Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1); e c) complexo de esclerose tuberosa (TSC). Uma proposta, aceita atualmente, é a que diz que intervenções em componentes desta rede, em particular nas sirtuínas, podem não apenas promover longevidade, mas também prevenir doenças comuns ao envelhecimento, como Alzheimer e Parkinson, por exemplo.

No Brasil, segundo estudo realizado pelo IBGE, a expectativa de vida do brasileiro quase que dobrou nos últimos cinquenta anos do século passado; passou de 43,3 anos na metade do século 20, para 70,4 anos no início do século 21. Em 2011 o IBGE contabilizou aproximadamente 20 milhões de pessoas com idade superior a 60 anos, o que

representou cerca de 10% da população brasileira. Outros trabalhos apontam para um crescimento substancial para os próximos 10 anos, o que pode gerar uma população de 30,9 milhões de idosos até 2020. Como resultado o Brasil deverá ocupar o sexto lugar mundial em número de idosos. Para tal número crescente de idosos é requerido um planejamento adequado de ações voltadas para essa população, bem como o desenvolvimento de estratégias que garantam um envelhecimento saudável, vitais para a qualidade de vida desses indivíduos.

A busca por uma ferramenta que propicie longevidade e qualidade de vida à espécie humana é um dos atuais desafios enfrentados por um grande número de pesquisadores em todo o mundo. Os avanços destas pesquisas são percebidos hoje por nossa geração; contudo, falta ainda juntar algumas peças deste quebra-cabeça, para que se conquiste um envelhecimento saudável.

SIRTUÍNAS

As sirtuínas são uma família de proteínas homólogas ao regulador de informação silenciosa 2 (Sir2) clonado em 1984, que é um complexo proteico inicialmente identificado como responsável em promover longevidade em leveduras. Porém, estudos têm demonstrado a participação da Sir2 no controle da longevidade em outros seres vivos, tais como: roedores, mosca da fruta, e nematódeos.

Em mamíferos foram descritos sete sirtuínas (SIRT 1 a 7), sendo a SIRT1 a única **ortóloga** à Sir2. Estas proteínas encontram-se distribuídas em três compartimentos principais, dentro da célula: i) Núcleo (SIRT1, SIRT2, SIRT6 e SIRT7); ii) Citoplasma (SIRT1e SIRT2) e iii) Mitocôndria (SIRT3, SIRT4 e SIRT5).

Embora as sirtuínas possuam um sítio catalítico comum, elas possuem atividades enzimáticas distintas, atuando como desacetilase (SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT5 e SIRT7) ou mono-ADP-ribossomotransferase (SIRT4 e SIRT6), todas dependentes de NAD⁺. Podem responder a uma variedade de estímulos ambientais, assim como podem ser influenciadas por ação de outros genes.

Ortóloga. Possuem uma mesma origem (homóloga) e funções similares.

Estresse oxidativo. Decorre da existência de um desequilíbrio entre compostos oxidantes e antioxidantes, em favor da geração excessiva ou acúmulo de radicais livres.

Ad libitum. expressão latina que significa “à vontade”, “a bel-prazer”.

A SIRT1 é atualmente a sirtuína cujas funções são as mais esclarecidas. Esta proteína possui a capacidade de desacetilar um grupo diverso de proteínas (histonas, fatores de transcrição, proteínas de reparo do DNA etc.), assim como modular o estresse oxidativo, entre outros processos. Desempenha ainda, atividades celulares importantes, como: proliferação celular, apoptose, reparação do DNA, estabilidade genômica, resposta ao **estresse oxidativo**, metabolismo e homeostasia energética e processo de envelhecimento.

Uma das maneiras de se estimular naturalmente o aumento da concentração orgânica da SIRT1 é através da restrição calórica (RC), processo definido como redução da ingestão calórica abaixo do **ad libitum** (sem desnutrição). Esta condição fisiológica exerce uma influência direta sobre a hiperexpressão das sirtuínas. Dados científicos têm demonstrado que a RC está associada a uma menor incidência de doenças crônicas não transmissíveis, assim como parece desempenhar um

importante papel na promoção da longevidade.

SIRT1 E SUA AÇÃO ÓRGÃO ESPECÍFICA

A SIRT1 é uma proteína encontrada em diversas células (cerebral, hepática, neurônios etc.) e, portanto, capaz de desempenhar funções diversas em diferentes tecidos. No cérebro, seus níveis aumentam consideravelmente durante a RC, o que leva os neurônios a promoverem entre outras coisas a elevação da temperatura corporal. No tecido adiposo, inibe a formação de adipócitos brancos e ativa a lipólise. No músculo, aumenta a sensibilidade à insulina e a captação de glicose, além desta ação ela induz a biogênese mitocondrial e aumenta a oxidação de ácidos graxos. No fígado, atua induzindo a ativação da gliconeogênese e diminuindo a glicólise. No pâncreas, aumenta a transcrição do gene da insulina e aumentando, por conseguinte a secreção de insulina estimulada pela glicose.



SIRT1 E O PROCESSO DE ENVELHECIMENTO

Com a descoberta do papel da Sir2 em promover longevidade em leveduras e em outros seres vivos, a comunidade científica foi estimulada a desenvolver pesquisa que identifique proteínas com a mesma função em mamíferos, em especial em humanos. As sirtuínas, sem dúvida, enquadram-se nesta categoria de proteínas, não apenas por sua influência em diversos processos biológicos (proliferação celular, diferenciação celular, resposta ao estresse, sobrevivência celular, entre outros), mas também por estar intrinsecamente relacionada ao controle metabólico e à homeostasia energética. Algumas hipóteses aventadas incluem a redução da

divisão celular, redução da taxa metabólica, e redução do estresse oxidativo.

SIRT1 E DOENÇAS

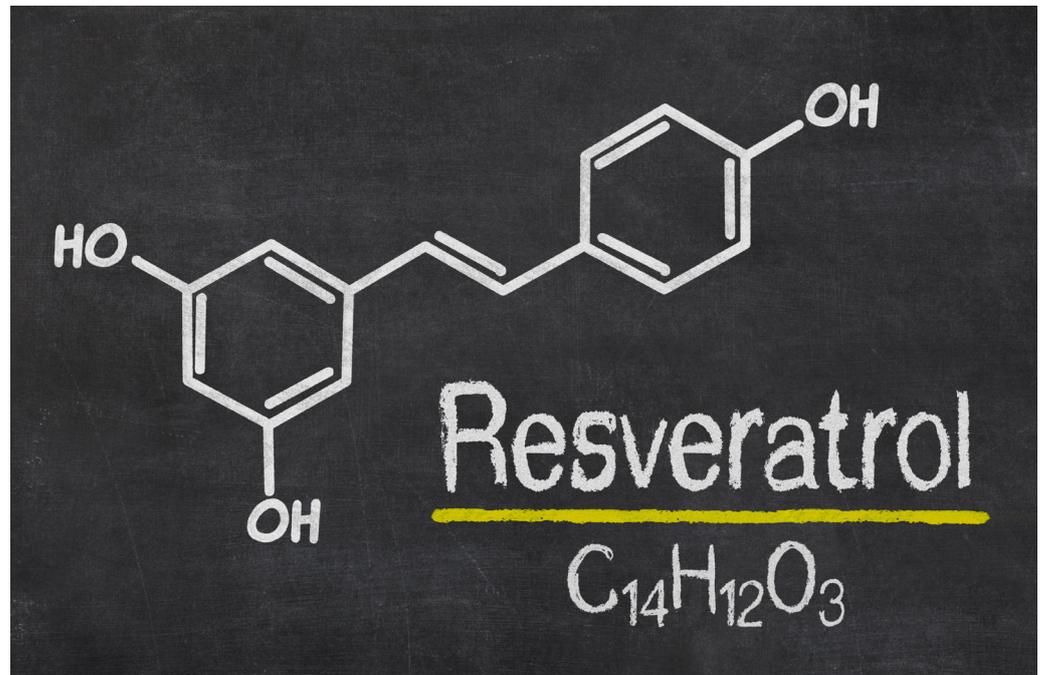
Embora seu papel fisiológico não esteja completamente elucidado, sabe-se que estas proteínas desempenham funções importantes e que sua ausência pode comprometer a saúde. Um exemplo é o que acontece na diabetes mellitus tipo 2, na qual a SIRT1 participa da redução da glicemia, ora reduzindo a gliconeogênese, ora aumentando a sensibilidade à insulina. Outro exemplo importante pode ser apreciado pela constatação de que a hiperexpressão da SIRT1 reduz os riscos de doença de Alzheimer por reduzir a concentração da proteína β -amilóide, que é a proteína chave na gênese desta doença.



ABORDAGEM TERAPÊUTICA

As sirtuínas, sem dúvida, demonstram impactos benéficos à saúde, e são, atualmente, consideradas uma esperança no combate a diversas doenças. Hoje já se sabe que os níveis de SIRT1 no sistema nervoso central

diminuem com o envelhecimento; sabe-se também que a hiperexpressão de SIRT1 pode atrasar o declínio da função circadiana central relacionada com o envelhecimento. Estas duas constatações levantam a questão da capacidade da SIRT1 em prevenir ou tratar as doenças neurodegenerativas.



Outrossim, diversos compostos naturais parecem possuir capacidade de ativar a SIRT1, e têm demonstrado efeitos consistentes em elevar a concentração destas proteínas, tanto a nível celular, como a nível molecular. Entre estes ativadores, destaca-se a ação do resveratrol, um polifenol de defesa pertencente à família das fitoalexinas, e que é encontrado no vinho e outros produtos alimentícios. Esta substância aumenta os níveis de SIRT1 de forma direta ou indireta através das vias metabólicas que influenciam a expressão da SIRT1. O resveratrol influencia uma variedade de respostas biológicas mediadas pelas sirtuínas em vários tipos celulares, atuando como agente anti-inflamatório, hipoglicemiante, hipolipemiante, entre outras.

O que se pode dizer, atualmente, sobre as sirtuínas, é que estas proteínas são importantes em diversas atividades biológicas, desempenhando ações reguladoras específicas para a defesa do estado de equilíbrio orgânico, po-

dendo em breve, ser uma alternativa viável para a promoção de uma vida mais longa e saudável.

PARA SABER MAIS

BORDONE, L.; GUARENTE, L. Calorie restriction, SIRT1 and metabolism: understanding longevity. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, v. 6, n. 4, p. 298-305, 2005.

GIBLIN, W. *et al.* Sirtuins: guardians of mammalian Healthspan. *Trends Genetics*, v. 30, p. 271-286, 2014.

GUARENTE, L. Sirtuins, aging and diseases. *N. Engl. J. Med.* v. 364, p. 2235-2244, 2011.

HUBBARD, B. P.; SINCLAIR, D. A. Small molecule SIRT1 activators for the treatment of aging and age-related diseases. *Trends Pharmacol. Sci.*, v. 35, p. 146-154, 2014.

PARK, S. *et al.* Do sirtuins promote mammalian longevity? A Critical review on its relevance to the longevity effect induced by calorie restriction. *Mol. Cells*, v. 35, p. 474-480, 2013.