



<b>Evento</b>	Salão UFRGS 2018: SIC - XXX SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
<b>Ano</b>	2018
<b>Local</b>	Campus do Vale - UFRGS
<b>Título</b>	Implante subcapsular renal de células produtoras de insulina (CPIs) na reversão do diabetes tipo I em ratos Wistar-Kyoto
<b>Autor</b>	ALINE MOREIRA
<b>Orientador</b>	CARLOS ALBERTO SARAIVA GONCALVES

## **Implante subcapsular renal de células produtoras de insulina (CPIs) na reversão do diabetes tipo I em ratos Wistar-Kyoto**

Autor: Aline Moreira; Orientador: Carlos Alberto Saraiva Gonçalves

Departamento de Bioquímica – Instituto de Ciências Básicas da Saúde – Universidade Federal do Rio Grande do Sul - CEUA: 30627

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune caracterizada pela destruição de células  $\beta$  pancreáticas produtoras de insulina. Dentre as terapias experimentais vigentes, destaca-se o uso de células-tronco mesenquimais transdiferenciadas em células produtoras de insulina (CPIs). Apesar do fato de existirem vários protocolos de diferenciação em CPIs, ainda há a necessidade de mais estudos e modificações nas estratégias de indução, devido a protocolos longos, complexos e com baixa taxa de eficiência e funcionalidade. Assim, o presente estudo tem como objetivo avaliar o potencial terapêutico das células-tronco mesenquimais de tecido adiposo murinas (ADSCs) transdiferenciadas em CPIs na reversão do diabetes tipo I em ratos Wistar Kyoto. A primeira fase deste estudo (*in vitro*) se constituiu em caracterizar as ADSCs e avaliar o protocolo de transdiferenciação destas em células produtoras de insulina (CPIs). A segunda fase (*in vivo*) foi executada a fim de avaliar a efetividade das CPIs transplantadas na recuperação metabólica de animais diabéticos induzidos com estreptozotocina (STZ). Para o isolamento das ADSCs, utilizaram-se ratos Wistar-Kyoto de 60 dias. O protocolo de diferenciação ocorreu durante 3 dias em DMEM-F12 sem soro fetal bovino, suplementado com 10 nM de nicotinamida, 10 ng/mL de Activina-A, e 10 nM de exendina-4. Para avaliação da expressão de Insulina após a diferenciação se utilizou um kit comercial de ELISA. O diabetes mellitus foi induzido em ratos Wistar Kyotos machos de 60 dias através de uma única injeção intraperitoneal de STZ, na dose de 60 mg/kg de peso corporal. Foram considerados *like* diabéticos os que apresentarem glicemia  $\geq 250$  mg/dL. Para analisar a funcionalidade das células *in vivo*, após 7 dias da indução por STZ,  $4 \times 10^6$  CPIs foram implantadas sob a cápsula renal nos ratos. Foi realizada a avaliação do peso e da glicemia semanalmente durante 8 semanas até a data da eutanásia. Foi realizada dosagem do peptídeo C no soro após duas semanas do implante e na oitava semana. O teste estatístico utilizado foi ANOVA de uma via com pós-teste de Tukey e teste t-student com significância  $p < 0,05$ . Como resultado se pode observar que o isolamento das ADSCs do tecido adiposo foi efetivo, e que após a diferenciação as CPIs aumentaram a expressão de insulina avaliada por ELISA ( $\sim 0,2$  ng/mL/proteína). Após o implante das CPIs, observou-se nenhuma alteração do peso entre o grupo STZ e o STZ + CPIs, no entanto a glicemia sérica reduziu nas duas primeiras semanas após o implante ( $\sim 350$  mg/dL). A redução observada, não atingiu valores semelhantes ao grupo Sham ( $\sim 100$  mg/dL), mas com diferença significativa quando comparada ao grupo STZ ( $< 500$  mg/dL). Para avaliar se essa redução observada na glicemia era devido a uma secreção de insulina, o peptídeo C sérico foi dosado duas semanas após o implante e apresentou uma concentração mais elevada ( $\sim 40$  pM) quando comparada ao grupo STZ ( $> 3$  pM). No entanto, na oitava semana esse efeito não foi mais observado. Neste estudo mostramos que as ADSCs se diferenciaram a CPIs, e que, depois de implantadas em ratos Kyoto diabéticos foram capazes de causar uma redução na glicemia transitória até duas semanas após o transplante, mas retornando aos níveis acima de 500 mg/dL como o grupo STZ. O mesmo pode ser observado pela avaliação do conteúdo de peptídeo C no soro no mesmo período, confirmando uma pequena funcionalidade do implante nos animais diabéticos. Dessa maneira podemos concluir que o implante das CPIs foi efetivo apenas nas primeiras semanas de forma transitória, e que há a necessidade de realizar mais estudos para otimizar a funcionalidade das CPIs no tratamento do diabetes tipo 1.