



<b>Evento</b>	Salão UFRGS 2013: SIC - XXV SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
<b>Ano</b>	2013
<b>Local</b>	Porto Alegre - RS
<b>Título</b>	Participação do processo inflamatório e metalotioneínas durante o envelhecimento
<b>Autor</b>	ITAMAR JOSÉ GUIMARÃES NUNES
<b>Orientador</b>	DIEGO BONATTO

Citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, GM-CSF e IFN- $\gamma$  são apontadas como precursoras do processo inflamatório crônico e possíveis contribuintes para a incidência de doenças relacionadas ao envelhecimento. Sabe-se que a diferença do nível de regulação dessas citocinas provoca mudanças na diferenciação e proliferação de células do sistema imune e desempenham um papel na imunossenescência. Neste sentido, há fatores cujos níveis se alteram durante o envelhecimento, como a indução de maiores níveis de citocinas pró-inflamatórias e deficiência em microelementos, como o zinco. O zinco é um oligoelemento necessário para a integridade funcional e estrutural de fatores de transcrição e enzimas, além de participar de mecanismos inflamatórios. Todavia, a condição fisiológica de inflamação induz uma perda consistente de zinco por meio de proteínas que sequestram íons livres, tais como as metalotioneínas. Essas proteínas têm sua expressão estimulada por citocinas pró-inflamatórias, estando super-expressas durante o envelhecimento, causando alterações na homeostase de zinco em indivíduos idosos. Assim, torna-se necessário compreender a relação entre a homeostase de zinco e os mecanismos de envelhecimento e inflamação. Desta forma, usamos ferramentas de biologia de sistemas visando entender como estes processos se interpolam. Para tanto, prospectamos dados interatômicos provindo de diferentes bancos de dados em conjunto com séries de dados de microarranjos. As redes de interação proteína-proteína e os nós de maior importância topológica foram analisados. As ferramentas de análise de topologia local de redes, detecção de agrupamentos e de ontologias gênicas também foram aplicadas. Os resultados demonstraram que as metalotioneínas estão presentes em doenças inflamatórias, tornando-se uma plausível correlação entre a sua alta expressão e a maior incidência de estresse oxidativo devido à falta de agentes antioxidantes, perfil comum em indivíduos envelhecidos. A IL-6, uma citocina pró-inflamatória conhecida por estar super-expressa em indivíduos idosos e em doenças relacionadas com inflamação crônica, induz a expressão de metalotioneínas e a consequente diminuição de zinco disponível para outros processos. Os dados de biologia de sistemas também indicaram um possível envolvimento de ALOX5 e seus produtos (leucotrienos) na contribuição de estímulos pró-inflamatórios crônicos, tais como promoção da síntese de IL-6. Porém, embora se saiba que leucotrieno B4 está envolvido com uma série de doenças inflamatórias, não há nenhum resultado, até o momento, que conecte leucotrieno com metalotioneínas durante o envelhecimento. Com esse modelo, por fim, podemos hipotetizar que o aumento de IL-6, muitas vezes ativado pela circulação crônica de leucotrienos, aumenta os níveis de metalotioneínas que sequestram íons zinco biodisponíveis, consequentemente acarretando uma deficiência de zinco ao organismo durante o envelhecimento e afetando prejudicialmente a eficiência do sistema imunológico. Isto é, IL-6, leucotrienos e metalotioneínas podem fazer parte ou até mesmo serem fatores importantes que contribuem para a ocorrência de doenças inflamatórias relacionadas com o envelhecimento em um mesmo mecanismo.