

## Novo estudo mostra que a proteína klotho evita a morte dos neurônios

Em testes *in vitro*, a proteína foi capaz de reverter a toxicidade neuronal induzida por um estímulo inflamatório nas células da glia que, entre outras funções, protege e nutre os neurônios. Trata-se de uma descoberta importante visto que o processo inflamatório está associado com doenças neurodegenerativas.

Pesquisadores do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP) deram um passo importante na compreensão do papel da proteína klotho no processo de envelhecimento do cérebro, em especial de doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer. Estudo recém-publicado no *Scientific Reports*, do grupo Nature, mostra que ela é capaz de evitar as mortes dos neurônios.

"Colocamos mais um tijolo nessa casa de conhecimento que estamos construindo para uma possível nova terapia", comemora o coordenador da pesquisa, o professor Cristoforo Scavone, do Laboratório de Neurofarmacologia Molecular, cujo estudo teve a colaboração da professora Elisa Mitiko Kawamoto, do Laboratório de Neurobiologia Molecular e Funcional. Ambos os laboratórios são do Departamento de Farmacologia do ICB-USP.

Desde 1997, quando pesquisadores japoneses descobriram que a klotho regula o envelhecimento, vários grupos de pesquisa no mundo se debruçaram sobre o assunto. Scavone é um deles. Em 2017, seu grupo publicou um estudo correlacionando a queda nos níveis da klotho, em condições de doença crônica renal juntamente com o aumento da neuroinflamação, com o aparecimento de danos cognitivos. Em 2018, outra pesquisa mostrou que essa proteína é liberada pelos neurônios hipocampais, através do glutamato e insulina, sendo vital para a produção de lactato nos astrócitos, uma das fontes de energia dos neurônios. "Agora descobrimos que a klotho consegue de fato impedir a morte dos neurônios", afirma.

Reversão da inflação -- O tecido nervoso é composto por neurônios e células de glia -- um conjunto de células que, entre diversas funções, protege e nutre os neurônios. Na pesquisa, foram realizados testes *in vitro* com uma cultura saudável dessas células. As células de glia foram tratadas com lipopolissacarídeo (LPS), que liberam uma série de substâncias tóxicas e provocam inflamações. Esse meio foi então recolhido e colocado em uma cultura de neurônios. "Dependendo da concentração desse meio de cultura, vimos que a morte dos neurônios, mesmo protegida pelas células de glia, era induzida. No entanto, quando o LPS foi introduzido juntamente com a klotho, o

efeito foi revertido. Aplicamos o meio de confluência em duas concentrações. Na menor concentração, de 25%, tivemos uma reversão total na inflação e da toxicidade na presença de Klotho, o que evitou a morte neuronal", explica.

Para identificar se os efeitos foram produzidos pela klotho ou por outra estrutura que age na glia, foi feito outro experimento. "Aplicamos o meio de confluência das células da glia desafiadas pelo LPS simultaneamente com klotho na cultura neuronal. E depois nesse mesmo ponto, mas sem a klotho, confirmando que a Klotho foi capaz de reverter os efeitos tóxicos do LPS. Assim confirmamos nossa tese."

No entanto, ainda há muito a ser descoberto sobre a proteína. "É preciso descrever o funcionamento da klotho em outros locais do cérebro em que ela se encontra, como no cerebelo, no hipocampo e no sistema nervoso periférico. Assim poderemos avaliar a sua importância para a memória e para outras doenças, como o Parkinson, por exemplo".

Encapsulamento da klotho -- Paralelamente, o grupo de Scavone pretende procurar colaboradores para desenvolver formas de encapsular e liberar doses da proteína em regiões específicas do sistema nervoso. "Com isso, será possível avaliar, em modelos animais, se seria um medicamento tóxico e qual seria concentração necessária, além de sua eficácia", explica.

Caso sejam encontrados tratamentos à base desta estratégia, eles serão inovadores porque poderão conferir proteção tanto aos neurônios existentes como aos novos, uma vez que a proteína tem ação no metabolismo encefálico e possivelmente na neurogênese. "Os medicamentos atuais buscam apenas estancar a morte dos neurônios ou criar novos neurônios. Trabalhando de forma integrada, conseguiremos ambas as coisas, o que seria ideal. Esses efeitos seriam fundamentais para tratar não só o Alzheimer como outras doenças neurodegenerativas, como o Parkinson e a esclerose múltipla", finaliza.

Fonte: Acadêmica Agência de Comunicação