

Efeito da redução da expressão de ARHGAP21 sobre a secreção de insulina em camundongos C57BL/6

Fernanda Raimondi da Silva (IC), Gabriela Moreira Soares (PG), Sandra M. Ferreira (PG), Sara T. Saad (PG), Everardo M. Carneiro (PQ), Antonio Carlos Boschero (PQ), Helena Barbosa Sampaio (PQ)

Resumo

A ARHGAP21 é parceira molecular de GTPases envolvidas na secreção de insulina. Neste contexto, estudamos a participação da ARHGAP21 utilizando como modelo o camundongo heterozigoto para ARHGAP21. Observamos intolerância à glicose, redução de conteúdo e secreção de insulina em ilhotas isoladas, bem como da expressão de genes essenciais à função insular. Estes resultados indicam que a ARHGAP21 tem papel essencial sobre a secreção de insulina e homeostase glicêmica em camundongos C57BL/6.

Palavras Chave: Secreção de insulina, ilhota pancreática, ARHGAP21

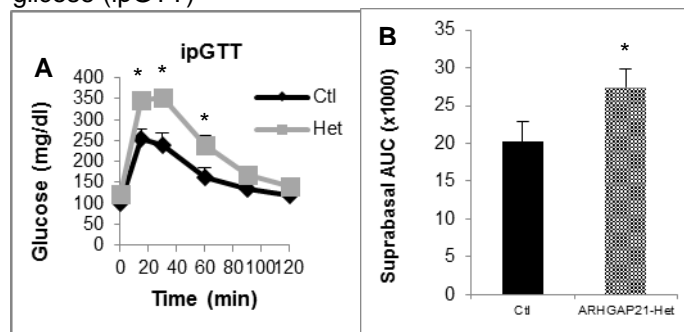
Introdução

A função principal da célula beta consiste em secretar insulina, principalmente sob estímulo de glicose, através da exocitose de grânulos de insulina¹. O transporte de grânulos citosólicos envolve proteínas G de pequeno tamanho molecular, as GTPases ARFs. Estas coordenam o *turnover* de junções aderentes do tipo ECAD, que permitem adesão e comunicação entre as células da ilhota, viabilizando a secreção de insulina. ARHGAP21 é parceira molecular das GTPases ARF-1 e ARF-6². Nossa hipótese é de que ARHGAP21 participa da exocitose de grânulos de insulina³. Para avaliar o papel da ARHGAP21 sobre a função da ilhota utilizou-se como modelo camundongos heterozigotos para a ARHGAP21, o ARHGAP21-het.

Resultados e Discussão

O animal ARHGAP21-het apresenta elevação da glicemia em jejum em 21% (n=2-6), intolerância à glicose, correspondente a um aumento de 25% na AUC (*area under curve*) da curva glicêmica, em relação ao controle (Figura 1). Não foi observada resistência periférica à insulina no camundongo Het, o que sugere que disfunção na ilhota deve ser o principal fator relacionado à intolerância à glicose. Além de secreção de insulina reduzida em ilhotas estimuladas com 16,7 mM de glicose (redução em 30%), também foi observada redução do conteúdo de insulina, em 75%, comparado ao controle (n=2-6). Esta redução foi acompanhada de uma diminuição da expressão dos genes insulina 1 e 2, em 42% e 48%, respectivamente (n=3-5), analisados através de PCR quantitativo. Redução da expressão de genes de proteínas importantes para a função insular também foi observada em ilhotas isoladas de animais Het, conforme indicado na Tabela 1.

Figura 1. Teste intraperitoneal de tolerância à glicose (ipGTT)



A) Camundongos controle (Ctl) e ARHGAP21-het (Het). B) Área sob a curva do ipGTT. (n=2-3)

Tabela 1. Expressão gênica

Gene	Redução
Pdx-1	37%
GLUT-2	47%
Conexina 36	41%
ECAD	49%

Redução da expressão de genes envolvidos na função da ilhota, em relação aos camundongos do grupo controle (n=3-5).

Conclusões

Nossos resultados sugerem que a ARHGAP21 tem papel essencial sobre a função da ilhota pancreática em camundongos C57BL/6.

Agradecimentos

Este projeto foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp).

¹ Nevins AK. & Thurmond DC. *Am J Physiol Cell Physiol.* **2003**; 285:698-710.

² Dubois T, et al. *Nature Cell Biology.* **2005**; 7:353-364.

³ Ferreira SM, et al. *Life Sciences.* **2015**; 127:53-8.