

*Alex Rafacho*

# *MEMORIAL*

*2010*

---

**HISTÓRICO**

O contato com o ensino fundamental se inicia em 1987, aos 6 anos de idade. Lembro-me como se fosse hoje da minha primeira professora, professora Eloísa, muito atenciosa e eficiente em seu trabalho! Depois vieram as professoras Lígia (2º ano), professora Letícia (3º ano) e a inesquecível professora Leda (4º ano). Desde criança sempre fui interessado pelos estudos e sempre os levei com um prazer equiparável às atividades lúdicas presentes neste período. Gostaria muito de poder reencontrar essas mestras do ensinar e dizer-lhes que hoje estão aqui, fazendo parte permanente de minha história. Em 1991 inicia-se a quinta série do ensino fundamental, aos 10 anos de idade. Foi aonde obtive contatos mais diretos com os temas de *biologia* e *saúde* que estavam entre os mais prazerosos em meio à *geografia*, *história* e *língua portuguesa*. No início do ano seguinte, em 1992, no dia anterior ao retorno às aulas (6ª ano do ensino fundamental), sou tomado por uma surpresa irreparável, o falecimento de minha irmã gêmea, *Ivelize*. Costumávamos dividir o tempo entre as brincadeiras, estudos e conversas de criança, e claro, a sala de aula! Foi difícil seguir adiante, mas uma força inexplicável tomou conta de mim e desde aquele momento passei a levar a vida com uma dupla determinação, talvez não quisesse decepcioná-la.

Os anos passaram-se e segui estudando no mesmo colégio até 1995 (1º ano do ensino médio). Neste ano, em 1995, sou classificado e aprovado para estudar *mecânica industrial* no Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial (SENAI) pelo período integral onde obtive uma das maiores experiências educacionais até então. A maneira brilhante como este colégio forma os seus alunos é algo que deveria ser acompanhado de perto por quaisquer instituições de ensino! Alternando entre estudos teóricos e práticos encerro o curso contemplado com uma premiação ímpar, o Prêmio Engenheiro Roberto Mange, em junho de 1997. Prêmio designado ao melhor aluno nos quesitos teóricos e práticos disputado pelas centenas de alunos, formandos, do curso de *elétrica*, *mecânica de autos* e *mecânica industrial*. Amigos e professores inesquecíveis deste período estarão sempre presentes em minha vida.

Concomitantemente, entre 1996 e 1997 curso o ensino médio profissionalizante com habilitação parcial em *processamento de dados* pelo colégio Liceu Noroeste em Bauru. Por se tratar de um curso profissionalizante não tínhamos aulas nas disciplinas de *biologia*, *física*, *química* e *língua inglesa* o que comprometera bastante minha formação sobre os referidos temas nesse período. Entre optar pelo curso de *processamentos de dados* ou de *mecânica industrial*, não tinha dúvidas, queria seguir pela área da *mecânica*. Logo que encerro o curso no SENAI, prestes a completar 17 anos de idade, trabalho por um período numa indústria de grande porte na área de maquinários industriais

no Distrito Industrial da cidade de Bauru (empresa que havia me designado uma bolsa de estudos durante o tempo que permaneci no SENAI). Passados alguns meses sou convidado pelo meu pai a trabalhar em sua oficina de serralheria. Um tanto receoso por trocar a indústria pelo trabalho com o pai, não tive muitas opções. Ao passo que sigo trabalhando na serralheria penso em seguir na *mecânica* e uma opção seria o curso superior de *engenharia mecânica* oferecido pela Universidade Estadual Paulista (UNESP) de Bauru. Nesse momento surgiram as primeiras dificuldades; 1) a formação escassa em *física*, *química*, bem como em *biologia* e *língua inglesa*, por conta do ensino médio profissionalizante e, 2) a impossibilidade de deixar o trabalho para cursar a faculdade em período integral foram decisivos para os passos seguintes. Sem questionar muito optei por me matricular num *curso pré-vestibular* noturno, cursado ao longo do ano de 1998, para me interar dos conceitos não vistos no ensino médio. O foco inicial estava voltado para a *engenharia mecânica*, porém fui progressivamente desvirtuado para os temas de *biológicas*. Os responsáveis por isso? Os professores de biologia! É impressionante a capacidade de transformação que bons professores podem exercer sobre seus alunos! E esses conseguiram me atentar para uma área que estava esquecida, despercebida em minha vida até então. Claro que a *engenharia* rondava meus planos, mas o fato de não encontrar condições financeiras para custear a faculdade no período integral (não tinha conhecimento sobre as bolsas-auxílio) somado à comprometida formação em *exatas* começaram a me fazer refletir pelas *biológicas*.

Como não podia deixar o trabalho e, assim, sair de minha cidade natal (Bauru), procurei por cursos noturnos na área de *biológicas* que fossem oferecidos pela UNESP de Bauru. As possibilidades restringiram-se aos cursos de *Educação Física* e o de *Ciências Biológicas*. Estudando horas afins entre os sábados, domingos e início de madrugadas logo colho a recompensa; aprovação em 17º lugar para o curso de *educação física*. Já no primeiro ano da faculdade, em 1999, fascinado com este novo cenário em minha vida, procurei me interar sobre os caminhos que deveriam ser calcados para se tornar um docente acadêmico. Após algumas pesquisas entro em contato com dois grandes professores que ministravam a disciplina de *anatomia humana*, ambos do Departamento de Ciências Biológicas, professores Dr<sup>a</sup>. Mara Alice de Abreu (Mara) e Dr. Antonio Carlos Vicentini (Vicentini). Assim, ao final de 1999, questiono a professora Mara por uma oportunidade para participar das monitorias voluntárias no ano seguinte nas disciplinas de *Anatomia Humana I e II* e *Anatomia Humana e Comparada* (esta última disciplina presente na grade do curso de *ciências biológicas*). Após entendimentos com meu pai, me concedera dispensa do trabalho pelo período de 2 manhãs por semana para investir nas monitorias. Esta experiência me

rendeu muito conhecimento técnico, teórico e didático. Sou-lhe muito grato por isso pai!

Apesar da satisfação com as monitorias, buscava ampliar as oportunidades. No mesmo ano de 2000 questioneei a professora Dr<sup>a</sup>. Mara novamente, desta vez sobre a possibilidade de desenvolver um estágio de *Iniciação Científica* sob sua orientação. Ela trabalhava com a descrição de ramificações aórticas em *tatu galinha* e *gambá do cerrado*. Alegando-me não ter mais disposição para o momento (pois se aposentaria no ano seguinte) me recomendou o professor Vicentini. Assim mesmo, uma colaboração acadêmica bastante rápida com a professora Mara me possibilitou a participação no que seria o meu primeiro trabalho (resumo/pôster) como co-autor no *Congresso Luso-Brasileiro de Morfologia* em Goiânia. Então, dirigi-me ao professor Vicentini que me concebera a oportunidade de trabalhar em seu *Laboratório de Morfologia de Organismos Aquáticos*. Para isso foi necessário entrar em novo entendimento com o meu pai para obter outros 2 períodos, e, contrariando um pouco sua vontade, passou a me ceder de 3 a 4 manhãs por semana. Por um período tive a oportunidade de estar em contato com técnicas básicas na rotina histológica e de trabalhar com a ramificação coronária e branquial de peixes, mais especificamente do curimatá (*Prochilodus scrofa*). Desta colaboração resultou um segundo trabalho apresentado em congresso (resumo/pôster), como co-autor.

Encantado pelas disciplinas e o ambiente do *Departamento de Ciências Biológicas* decido prestar o vestibular novamente, e também a prova para transferência da *Educação Física* para o curso de *Ciências Biológicas*. Assim, entre a monitoria voluntária, estágio no laboratório do professor Vicentini, e o trabalho na serralheria, dou início aos meus estudos aos finais de semana e as noites após retorno das aulas na faculdade. Foi um período exaustivo, porém recompensador!

Com a 1<sup>a</sup> colocação na prova de transferência e a 34<sup>a</sup> colocação no vestibular me vejo com as oportunidades para iniciar o curso de *Licenciatura Plena em Ciências Biológicas* (noturno) em 2001. Optei pela transferência e em meio ao primeiro semestre deste ano decido que quero trabalhar com *fisiologia humana/animal*. Um tanto receoso em comunicar o professor Vicentini sobre a decisão, recebo total apoio e mantemos uma amizade bastante bacana até os dias de hoje. Neste momento recorro à professora Mara (aposentada na ocasião) que me recomendara uma conversa com um professor recém-contratado pelo *Departamento de Ciências Biológicas* e que havia sido contemplado com um projeto *Jovem Pesquisador* pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). Sob sua indicação entro então em contato com o professor Dr. José Roberto Bosqueiro (Beto), a quem devo hoje grande parte de toda minha carreira acadêmica. O professor Beto

concordou em me dar uma oportunidade, mas ainda não possuía o laboratório para trabalhar. Tendo a certeza de que o laboratório viria a ser construído disse-lhe que não haveria problemas e que esperaria. Até lá me recomendou a leitura de alguns artigos científicos para ir me interagindo do assunto.

A experiência de acompanhar e de participar da elaboração do laboratório de pesquisa, ao longo de 2001, foi uma das maiores conquistas em todos esses anos de ciência. Desde desempacotar cada caixa, ajustar equipamentos, digitar protocolos, rotular gavetas, armários, de contar com os imprevistos e de dependências de outras instalações, até que se resolvessem cada pormenor do nosso laboratório, foi sem sombras de dúvidas experiências muito enriquecedoras. Uma vez que o laboratório estava pronto para que os primeiros experimentos fossem iniciados (fui o primeiro aluno deste laboratório) começamos a executá-los (eu e o professor Beto) por volta do início de 2002.

Assim foi até início de 2003 quando fomos notificados pela FAPESP sobre a aprovação de uma bolsa de estudos para *Iniciação Científica* que havíamos submetido para apreciação (a primeira do laboratório). Digamos que aí se inicia minha carreira científica, estudando os efeitos do tratamento com glicocorticóides (dexametasona) sobre a expressão protéica de proteínas juncionais “gap” em ilhotas pancreáticas de ratos. Inicialmente, os resultados destes experimentos (após muitos erros e acertos) mostraram que o tratamento com dexametasona (1mg/kg, por 5 dias consecutivos) induzia resistência periférica à insulina e esta se encontrava associada ao aumento da secreção de insulina e do conteúdo da proteína conexina 36 em ilhotas pancreáticas. Este trabalho teve continuidade com a renovação da bolsa pela FAPESP e seguiu-se até o término da graduação. Neste segundo momento demonstramos que as ilhotas pancreáticas expressavam mRNA, mas não proteína para a conexina 43. Também observamos que o aumento da função das células beta (aumento da secreção de insulina) estava acompanhado por aumento do tamanho das ilhotas pancreáticas (hipertrofia). Durante o desenvolvimento deste projeto apresentei meus resultados em congressos e encontros de iniciação científica que nos renderam a *menção honrosa* pela FeSBE em 2004. Em paralelo, fui apresentado pelo professor Beto ao grupo de pesquisa do *Laboratório de Microscopia e Microanálise* no Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE) - UNESP de São José de Rio Preto, coordenado pelo professor Dr. Sebastião Roberto Taboga (Sebaka), que me auxiliou em parte do desenvolvimento deste trabalho de iniciação científica e que, mantenho forte colaboração até o momento. Os resultados provenientes desta *Iniciação Científica*

resultaram na publicação de meu primeiro artigo científico internacional no *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*.

No último ano de graduação (2004) iniciei os preparativos para o ingresso no curso de *doutorado* (doutorado direto). Incentivado pelo professor Beto, prestei o exame para o ingresso no programa de doutorado em *Biologia Funcional e Molecular*, com área de concentração em *fisiologia*, pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Em paralelo submetemos um projeto de doutorado direto para apreciação à FAPESP. Tanto a aprovação no programa quanto bolsa ocorreram entre o final de 2004 e início de 2005 ao passo que me graduava em *Ciências Biológicas* em fevereiro de 2005. Assim, sob a orientação do professor Beto, desenvolvi a parte experimental do trabalho de doutorado no *Laboratório de Fisiologia do Pâncreas Endócrino* na Faculdade de Ciências (FC) da UNESP de Bauru. Antes, porém, permaneci o primeiro semestre deste ano de 2005 no *Laboratório de Fisiologia do Pâncreas e Metabolismo*, coordenado pelo professor Dr. Antonio Carlos Boschero (Boschero), enquanto cursava as disciplinas obrigatórias do programa de Pós-Graduação. Neste período pude aprender a técnica de RT-PCR semiquantitativo e construir relacionamentos com excelentes estudantes bem como com o professor Boschero. No segundo semestre de 2005 retorno à Bauru onde dou início aos experimentos do projeto. Com base em nossos achados iniciais de que o tratamento com dexametasona *in vivo* induzia resistência periférica à insulina acompanhada de aumento dos níveis circulantes de insulina, desenvolvemos a hipótese de que variando as concentrações do glicocorticóide observaríamos alterações compensatórias do pâncreas endócrino de maneira dose-dependente. Assim, conseguimos publicar o primeiro trabalho do doutorado no periódico *Pâncreas* demonstrando que o tratamento com doses farmacológicas de dexametasona (0.1 mg/kg) induz alterações funcionais (*ex.*, aumento da secreção de insulina) significativas nas células beta pancreáticas, que independe da presença de intolerância à glicose, dislipidemia e resistência periférica à insulina. Estas últimas alterações metabólicas encontram-se presentes em menor ou maior magnitude nos ratos tratados com doses suprafarmacológicas de dexametasona (0.5 e 1.0 mg/kg), respectivamente. Em resposta aos graus maiores de resistência à insulina, esses 2 últimos modelos apresentam aumento ainda maior da secreção de insulina por um processo de sensibilização das ilhotas à glicose. Graças à colaboração com o professor Sebaka e a pesquisadora Tânia Mary Cestari (Tânia), do *Departamento de Ciências Biológicas* da Faculdade de Odontologia de Bauru (FOB/USP), conseguimos emplacar a segunda publicação, agora no *International Journal of Experimental Pathology*, demonstrando o aumento da massa de ilhotas associada à proliferação de células beta e sua provável ativação pela via Irs2/Akt

e ciclinas d2/pRb em ratos tratados com 1.0 mg/kg de dexametasona. Em paralelo, pude contribuir em trabalhos de colegas do mesmo laboratório e de outros grupos que renderam publicações na *Metabolism* e na *Cell & Tissue Research* além de co-orientar informalmente alguns alunos de *iniciação científica* e de *mestrado*. Neste período pude apresentar meus resultados em inúmeros congressos nacionais e internacionais (dentro do Brasil) e amadurecer os conhecimentos acerca da área.

Com os experimentos propostos para o doutorado encerrados em meados de julho de 2007 decido mudar-me para Campinas novamente, com o consentimento do professor Beto, a fim de buscar novas técnicas, conhecimentos e colaborações com grupos de pesquisa. Pude trocar muitas experiências com colegas de trabalho, em especial com o pós-doutorando Kléber L. A. Souza (hoje docente na UFRJ). Em paralelo, sob coordenação do professor Dr. Everardo Magalhães Carneiro (Everardo) e do professor Beto, fui convidado para trabalhar na padronização da técnica de um equipamento recém-adquirido pelo grupo para mensuração de cálcio citoplasmático em ilhotas pancreáticas, localizado na ocasião no prédio de *Genômica e Proteômica* do Instituto de Biologia (IB) – UNICAMP. Após intensas semanas de testes e tentativas surgem os primeiros resultados. Desta experiência resultou a participação como co-autor de um trabalho encabeçado pelo professor Boschero publicado na *Regulatory Peptides*. Demonstramos o efeito modulador positivo do INGAP (proteína associada à neogênese em ilhotas) sobre o processo secretório de células beta pancreáticas em ilhotas de ratos adultos cultivadas na presença deste composto. Passados aproximadamente 4 meses em que me encontrava novamente em Campinas, em meados de novembro de 2007, um grupo de pesquisadores espanhóis passa um período no laboratório do professor Boschero a convite do professor Everardo para o desenvolvimento de alguns experimentos. Na ocasião gostaria muito de poder interagir com o grupo espanhol e quando menos espero recebo o convite do professor Everardo para acompanhá-los e ajudá-los com os experimentos nesses dias em que se encontrariam por ali. Passados alguns dias de intensa interação fui convidado pelo professor Dr. Ivan Quesada (Ivan), responsável pelo grupo espanhol, a passar uma temporada em seu laboratório no *Instituto de Bioingeniería* da Universidad Miguel Hernández na província de Alicante. Para tal, obtive o apoio integral dos professores Everardo e Beto. Fiquei muito animado com a possibilidade de poder morar em um país no continente Europeu, acompanhar a ciência sobre outro prisma cultural e como os grandes cientistas da área compreendem e interpretam as descobertas. Além disso, me possibilitaria aprender técnicas feitas apenas em poucos lugares no Brasil e inacessíveis na instituição em que estava vinculado. Mal sabia que esta nova experiência me faria vivenciar grandes momentos de minha vida acadêmica.

Antes de partir rumo à Espanha, decido apressar meu exame de qualificação e após passar pelo excelente crivo da banca composta pelos professores Dr. Lício Augusto Velloso (FCM/UNICAMP), Dr<sup>a</sup>. Carmen Ferreira Veríssimo (IB/UNICAMP) e o pesquisador Dr. Kleber L. A. Souza (IB/UNICAMP), preparo-me para deixar o Brasil. No dia 11 de abril de 2008, com as malas prontas, embarco rumo a Alicante sob a companhia do professor Everardo. A tensão e a ansiedade por sair pela primeira vez do país foram inevitáveis. Não posso deixar de mencionar o apoio financeiro sem igual da FAPESP para essa tarefa! Tendo apenas o conhecimento muito básico do idioma daquele país, fui muito bem recepcionado e, em poucos dias já me sentia plenamente habituado ao novo ambiente de trabalho, aos amigos e ao idioma. Nesses 6 meses de intensa atividade pude trabalhar com técnicas que se utilizam de sondas fluorescentes para determinação do metabolismo de células. Trabalhei com microscópio de fluorescência invertido e microscópio confocal para determinação de cálcio citoplasmático, produção de NAD(P)H, potencial de membrana mitocondrial e potencial de membrana plasmática em ilhotas isoladas além de outras técnicas que já tinha alguma experiência. Além do contato com as novas técnicas, pude construir um relacionamento profissional com um grande pesquisador, o professor Angel Nadal (Angel), do qual pude contribuir em vários experimentos que me renderam uma participação como co-autor numa publicação no *Journal of Endocrinology* e outra que se segue em fase de submissão no *Diabetes*. Na primeira publicação determinamos a ação não genômica do agonista do receptor PPAR $\alpha$  sobre o acoplamento estímulo-secreção das células beta de camundongos. Em outro trabalho que segue para submissão ao *Diabetes* determinamos os efeitos da estimulação de receptores canabinóides tipo 3 (GPR55) sobre o balanço energético central e periférico em diferentes condições fisiológicas e patológicas bem como os efeitos de sua ativação sobre o acoplamento estímulo-secreção em ilhotas pancreáticas e a tolerância à glicose em ratos (em parceria com grupos de pesquisa de Málaga e Barcelona). Outra contribuição importante, de fato, foi poder ter deixado algumas contribuições pessoais. Muitas vezes subestimamos nosso potencial no exterior achando que temos mais a aprender do que a transmitir, e felizmente, nesse caso, pude contribuir com algumas abordagens em ilhotas de ratos além de ajudá-los com a introdução da técnica de Western blotting. E claro, deixar um pouco do carisma brasileiro!

Neste período na Espanha segui preparando um manuscrito em paralelo com os dados que havia gerado ainda aqui no Brasil com meu projeto de doutorado em Bauru, tendo as colaborações dos professores Sebaka e Boschero e da pesquisadora Tânia. Este trabalho foi publicado no *American Journal of Physiology Endocrinology & Metabolism*. Neste artigo descrevemos

os mecanismos pelos quais ocorre o aumento da massa de células beta em ilhotas de ratos submetidos a diferentes graus de resistência à insulina induzida por diferentes doses de dexametasona. Estes mecanismos passam pela hipertrofia e hiperplasia de células beta através da ativação das vias Irs2/Pi3k/Akt/p70<sup>s6k</sup> e Cd2/Cdk4/pRb, sem ocorrência paralela de apoptose. Também preparei outro manuscrito do qual participei como co-autor no período que passei por Campinas que se encontra publicado na *Metabolism*. Neste trabalho avaliamos os efeitos da suplementação com leucina sobre parâmetros fisiológicos do metabolismo e do pâncreas endócrino de ratos submetidos à restrição protéica. Ainda na Espanha, elaboro meu projeto de pós-doutorado e submeto-o para a FAPESP. Voltaremos a ele nos parágrafos seguintes. No dia 11 de outubro de 2008 deixo a Espanha juntamente com a certeza de que fiz grandes amigos e grandes colaborações. Na ocasião, os professores Ivan e Angel convidaram-me a passar mais 4 anos com eles, mas tinha a certeza de que poderia retornar e lutar pelas instituições brasileiras sem, contudo, perder o contato com os mesmos. Desta experiência frutífera, além de ter adquirido conhecimento e experiências que serão vitais para meu futuro científico acadêmico consegui publicar um artigo no prestigiado periódico *Endocrinology* que certamente selará essa parceria entre o Brasil e a Espanha. Neste trabalho, utilizando-se das ferramentas disponíveis pelo grupo espanhol, consegui demonstrar pela primeira vez alguns mecanismos celulares e moleculares que medeiam a hipersecreção de insulina pelas células beta pancreáticas de ratos resistentes à insulina induzida pela administração de glicocorticoide. Entre os principais resultados encontrados neste modelo, ressalto o aumento dos níveis intracelulares de cálcio citoplasmático, aumento da atividade mitocondrial, da fosforilação da proteína cinase C e do percentual de grânulos de insulina em fusão com a membrana plasmática de células beta. Esse trabalho foi selecionado pela *Endocrine News Magazine*, uma revista clínica de circulação internacional, e publicado uma nota em dezembro de 2009 visto seu potencial sobre a abordagem clínica. Por fim, pude participar ativamente de um projeto coordenado entre os professores Everardo e Ivan em que avaliamos parâmetros eletrofisiológicos e bioquímicos que subsidiam a redução da secreção de insulina pelas ilhotas pancreáticas de camundongos submetidos à desnutrição por restrição protéica. Esse trabalho acaba de ser publicado, também na prestigiada *Endocrinology*.

Após a nostálgica experiência pela Espanha, retorno ansiosamente ao Brasil para seguir adiante com meus objetivos que se iniciaram no dia em que entrei na universidade. Tornar-me um docente da universidade pública! Sem perder muito tempo preparo tudo para minha defesa de doutorado, defendida no dia 13 de fevereiro (uma sexta-feira 13, ainda bem que não sou

supersticioso). Tive o prazer de ser avaliado pelos professores Dr. Mário José Abdalla Saad (FCM/UNICAMP), Dr. Rui Curi (ICB/USP), Dr. Ângelo Carpineli (ICB/USP) e Dr<sup>a</sup>. Silvana Auxiliadora Bordin da Silva (ICB/USP) que generosamente contribuíram sobremaneira para a qualidade desta defesa. Com os resultados obtidos durante o doutorado e as 5 publicações internacionais que resultaram diretamente deste modelo de investigação conseguimos avançar significativamente no esclarecimento de alguns mecanismos. Esclarecemos inúmeros aspectos funcionais, morfológicos e moleculares que medeiam as adaptações compensatórias desenvolvidas pelas células beta pancreáticas, na condição de resistência à insulina, induzida pelo tratamento com glicocorticóides.

Com a aprovação da bolsa de pós-doutorado pela FAPESP, com início programado para março de 2009, lancei a hipótese de que a análise temporal do tratamento com dexametasona (após 1, 3 e 5 dias de tratamento com 1 mg/kg) nos permitiria identificar a sequência das alterações nos parâmetros sanguíneos dos animais a partir do momento em que se inicia a administração do glicocorticóide. Com esta estratégia experimental, tem-se a possibilidade de caracterizar as relações de causa-efeito entre os parâmetros que se encontram variados. Os dados obtidos até o momento nos revelam a ocorrência de adaptações funcionais pelas ilhotas pancreáticas antes mesmo da instalação da resistência periférica à insulina, apontando para possíveis efeitos diretos e agudos do glicocorticóide sobre a modulação do processo secretório de insulina em células beta pancreáticas. À medida que se avança com o tratamento, podemos observar a instalação da resistência à insulina e alterações adaptativas compensatórias marcantes por parte das células beta que apontam para possíveis efeitos indiretos tardios do tratamento com o glicocorticóide. Também estamos realizando experimentos *in vitro* onde analiso os efeitos diretos de determinados componentes (que se encontram alterados em maior ou menor magnitude na circulação sanguínea destes animais resistentes à insulina) sobre cultivos de ilhotas pancreáticas. Entre as substâncias, estamos analisando a participação da glicose, da insulina e da dexametasona na modulação do processo secretório e do crescimento das células beta. Nessa segunda etapa de exploração *in vitro* pudemos observar que a dexametasona desempenha um efeito direto que é oposto àquele observado *in vivo*, visto que induz redução da secreção de insulina estimulada por glicose. Com relação aos componentes séricos, estamos observando que os efeitos da glicose sobre o processo secretório das células beta são dependentes da sinalização de insulina e a insulina *per se* estimula a secreção de insulina induzida por glicose. Esses e demais dados complementares estão em fase final de experimentação e já parcialmente descritos para submissão em jornal da área.

Com esse projeto de Pós-Doutorado, esclareceremos quais componentes se alteram sequencialmente ao longo da indução da resistência à insulina e determinando alguns mecanismos que medeiam as adaptações do pâncreas endócrino. Assim, pretendo esclarecer mecanismos ainda não bem definidos na literatura que ocorrem durante a gênese da resistência à insulina induzida pela administração crônica de dexametasona. O conhecimento de mecanismos subjacentes às adaptações do pâncreas endócrino presentes na condição de resistência à insulina é de extrema relevância. Isto porque na ocasião do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) o paciente acometido pela doença apresenta um quadro clínico onde as funções do pâncreas endócrino são opostas às aquelas observadas no paciente que apresenta apenas resistência à insulina. Assim, este modelo se serve para 1) apontar os parâmetros alterados na fase sub-clínica do DM2 (resistência à insulina), 2) apontar alvos que poderiam ser “reativados” na situação deletéria do DM2 e 3) explicar os efeitos colaterais sobre o pâncreas endócrino e metabolismo durante o tratamento crônico com glicocorticóides.

Em paralelo aos últimos anos de *doutorado* e do trabalho de *pós-doutorado*, venho trabalhando em colaboração em demais projetos. Entre eles ressalto 2 trabalhos conduzidos no *Laboratório de Fisiologia do Pâncreas Endócrino* (FC/UNESP) e outros 2 conduzidos no *Laboratório de Fisiologia do Pâncreas e Metabolismo* (IB/UNICAMP). Dentre os trabalhos desenvolvidos no laboratório da FC tivemos um recentemente publicado na *Diabetes Research and Clinical Practise* onde demonstramos o envolvimento da via colinérgica sobre a hiperinsulinemia induzida pelo tratamento com glicocorticóides. Em outro trabalho que acaba de ser publicado no *Acta Physiologica* descobrimos que a maioria dos parâmetros morfofisiológicos encontrados alterados em ratos tratados cronicamente com dexametasona como a resistência à insulina, intolerância à glicose, hiperinsulinemia, aumento da secreção de insulina, bem como o aumento da massa e da proliferação de células beta se normalizam após 10 dias de interrupção do tratamento com o glicocorticóide. Com relação aos trabalhos conduzidos na UNICAMP mostramos recentemente, no periódico *Pancreas*, os efeitos da suplementação com leucina sobre o processo secretório em camundongos desnutridos; e o papel dos componentes envolvidos na sinalização redox sobre a redução da secreção de insulina em ratos desnutridos (submetido na *PLoS ONE*). Ainda, tenho colaborado com um Endocrinologista, o Dr. Carlos Antonio Negrato, onde avaliamos parâmetros sanguíneos e clínicos em mulheres grávidas, com ou sem diabetes pré-gestacional ou gestacional. Desta parceria conseguimos colocar uma publicação na recém-lançada *Diabetology & Metabolic Syndrome*, sendo este o primeiro artigo publicado por esta revista de circulação internacional. Desta

colaboração frutífera também publicamos recentemente outro trabalho na *Diabetes Research and Clinical Practise* e vários resumos apresentados em congressos internacionais onde comparamos os efeitos do tratamento com insulina Glargina em detrimento da NPH (Neutral Protamine Hagedorn) sobre parâmetros metabólicos e antropométricos maternos (durante a gestação) e dos neonatos. Essa experiência tem sido muito rica, pois me contempla com um aspecto clínico não presente até então na minha formação básica. Por fim, a colaboração com um grupo de pesquisa da UnB e outro grupo do IBILCE/SJRP rendeu, no primeiro caso, a publicação de um artigo na *Comparative Biochemistry and Physiology* onde avaliamos o metabolismo de glicose e a secreção de insulina em morcegos (se encontra inicialmente aceito) e, no segundo caso, outro trabalho com modelo de obesidade induzido por dieta hiperlipídica onde verificamos os efeitos da obesidade sobre a morfofisiologia da próstata (em preparação para submissão).

Ao longo desses anos obtive experiências significativas com a docência. Entre elas, poderia mencionar as 210 horas-aula de monitoria voluntária onde abarquei aulas teórico-práticas nas disciplinas de *Anatomia Humana I e II* e *Anatomia Humana e Comparada*. Nesse período pude desenvolver habilidades de oratória e de interação com o público discente que foi crucial para minha postura em situações em que se exigia apresentação pública. Depois vieram algumas aulas em que colaborei como professor voluntário a convite de colegas de trabalho; entre elas poderia citar as 72 horas-aula na disciplina de *Neurofisiologia* para alunos do Curso de psicologia (FC/UNESP), as 12 horas-aula sobre aspectos morfofisiológicos do tecido epitelial, conjuntivo, cartilaginoso, ósseo e adiposo na disciplina de *Bases Biológicas para a Educação Física* (FC/UNESP), as 16 horas-aula de *Fisiologia Comparada* versando sobre o tema nutrição e metabolismo e 16 horas-aula de *Fisiologia Humana* enquadrando-se nos temas de fisiologia cardiovascular e renal para o curso de Ciências Biológicas (FC/UNESP) e as 48 horas-aula de *Fisiologia Humana Geral* junto ao Departamento de Anatomia, Biologia Celular e Fisiologia e Biofísica no IB/UNICAMP. Ainda, os quase 2 anos de aulas voluntárias num projeto de extensão universitária, curso pré-vestibular, voltado para alunos carentes onde fui responsável pelas frentes de *zoologia e ciências da saúde* organizado pela Faculdade de Engenharia de Bauru - UNESP. Esta experiência, em particular, foi muito gratificante, pois vimos conseguindo colocar em média de 30 a 40% dos estudantes carentes, com formação até então muito escassa, nas melhores universidades públicas estaduais e federais do país. Isso nos motiva a seguir adiante acreditando no papel multiplicador do bom professor! Entretanto, jamais havia assumido uma disciplina na graduação. No segundo semestre de 2009, sob aprovação do *Departamento de Educação Física* (FC/UNESP), atuei como docente numa disciplina

eletiva que propus sob supervisão do professor Beto. Foram 4 créditos lecionados de maneira totalmente voluntária aos discentes do Curso de educação física. Nesta disciplina abordei os temas morfofisiológicos, moleculares e alguns aspectos clínicos do diabetes e da obesidade. A aceitação foi muito boa e a resposta dos alunos muito positiva o que me incentiva e me força a seguir adiante na docência acadêmica! Ainda, resalto minha recente participação como professor colaborador numa disciplina que oferecemos no programa de pós-graduação em Biologia Funcional e Molecular (IB/UNICAMP) da qual ministro parte das aulas.

No momento, venho tentando me credenciar como professor colaborador no programa de pós-graduação em *Biologia Funcional e Molecular* da UNICAMP para poder orientar oficialmente alunos de pós-graduação. Durante os anos de doutorado pude co-orientar alguns alunos de iniciação científica, mestrado e doutorado no âmbito informal que me renderam muita satisfação. No momento oriento uma aluna de *iniciação científica* (Simone) pelo *Laboratório de Microscopia e Microanálise* - IBILCE/SJRP em colaboração com o professor Sebaka onde estamos verificando a participação das células alfa (das ilhotas pancreáticas) sobre o modelo de resistência à insulina induzida pelo glicocorticóide. Também venho co-orientando, em colaboração com o professor Boschero, uma aluna de *mestrado* (Thaís) e um aluno que estará pleiteando o *doutorado* (André) pelo programa de Biologia Funcional e Molecular – UNICAMP. Com a Thaís estamos investigando o papel da proteína AS160 (substrato da proteína cinase Akt) sobre o processo secretório dos ratos tratados com a dexametasona e, no projeto do André, estamos investigando mecanismos moleculares que subsidiam as diferentes respostas secretórias observadas em ratos e em camundongos, impostas pelo tratamento com a dexametasona.

Por fim, venho mencionar as perspectivas de médio prazo que estão entre os próximos planos. No momento me programo para escrever um projeto *Jovem Pesquisador* para apreciação em agência de fomento onde pretendo levar adiante o tema da RESISTÊNCIA À INSULINA (modelos farmacológico e de obesidade) e avaliar parâmetros moleculares envolvidos nesta condição em ilhotas pancreáticas, tecidos periféricos e metabolismo. Com base em 2 modelos distintos de resistência à insulina pretendo buscar alvos moleculares em comum que subsidiam a instalação da resistência à insulina bem como explorar o papel de componentes circulantes relacionados com a inflamação sub-clínica (adipocitocinas) sobre o processo secretório das ilhotas pancreáticas. Tendo em conta que 1) a obesidade é uma patologia epidêmica com forte relação com a resistência à insulina, e 2) considerando que alguns indivíduos podem manifestar o DM2 a partir desta condição

em 3) casos em que há disfunção das ilhotas pancreáticas, podemos supor que essa é uma área de investigação que deverá receber bastante atenção pela comunidade científica e agências de fomento científico. Este projeto visa a incorporação de colaboradores, incluindo-se os principais pesquisadores citados no presente histórico. Parece-me claro que hoje não se faz ciência de qualidade isoladamente. O caráter multidisciplinar agrega muita qualidade e profundidade aos trabalhos. Posso dizer que fui muito feliz em trabalhar coletivamente desde muito cedo. Gostaria muito de levar esse caráter multidisciplinar e de coletividade adiante onde quer que me instale. A vida acadêmica não é fácil, devido ao grande volume de trabalho e dedicação, mas ao mesmo tempo é muito gratificante e divertida. Atrapalha um pouco nossa vida pessoal (no meu caso diminui razoavelmente o tempo que posso dedicar as pessoas importantes em minha vida e drasticamente o tempo para meus hobbies favoritos: atividade física, o cinema e os churrascos com amigos). Por outro lado, nada mais gratificante do que ver um aluno inexperiente se tornar, sob sua supervisão, um conhecedor de técnicas laboratoriais bem como um crítico para ciência. Por fim, quase todo professor pesquisador é espirituoso, e nossos encontros, seja para discussão de resultados ou outros, sempre acabam em discussões filosóficas sobre o mundo, a vida e a ciência, as quais são extremamente enriquecedoras e divertidas.