

Mounjaro e seu efeito farmacológico

Mounjaro and its pharmacological effects

Antônio Levy Carvalho Nobre¹
Vicente Bruno de Freitas Guimarães¹
Bruna Mara Machado Ribeiro²

Resumo:

Mounjaro é um fármaco sintético da incretina GLP-1 e GIP, que tem sido associado a efeitos centrais sobre a neurogênese, neurotransmissão, neuroplasticidade sináptica e neuroproteção. O desenvolvimento do cérebro é um processo notável, as células progenitoras nascem, se diferenciam e migram para seus locais finais. Axônios e dendritos formam importantes conexões sinápticas que preparam o campo cerebral para a codificação de informações potencialmente importantes para o resto da vida. No cérebro de mamíferos, sinapses e receptores são super produzidos e eliminados durante diferentes fases da vida. Tendo por base tais referências e relatos, o presente estudo foi concebido para descrever o efeito do Mounjaro sobre a neurogênese e neuroplasticidade e para compreender os mecanismos de ação neuroimunes e neuroimunológicos.

Palavras-Chaves: Mounjaro; Cérebro, Neuroplasticidade.

Abstract:

Mounjaro is a synthetic GLP-1 and GIP incretin drug, that has been associated with central effects on neurogenesis, neurotransmission, synaptic neuroplasticity, and neuroprotection. Brain development is a remarkable process; progenitor cells are born, differentiate, and migrate to their final locations. Axons and dendrites form important synaptic connections that prepare the brain field for encoding potentially important information for the rest of life. In the mammalian brain, synapses and receptors are overproduced and eliminated during different phases of life. Based on such references and reports, the present study was designed to describe the effect of Mounjaro on neurogenesis and neuroplasticity and to understand the neuroimmune and neuroimmunological mechanisms of action.

Keywords: Mounjaro; Brain; Neuroplasticity.

¹Graduado em Medicina

²Doutora em Farmacologia e Orientadora de Pesquisa com I.A. e Produção de Medicamentos.

Introdução

O polipeptídeo inibidor gástrico (GIP) e o peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) são os dois principais hormônios incretínicos secretados pelo intestino após a ingestão de glicose ou nutrientes, com o objetivo de estimular a secreção de insulina pelas células β pancreáticas. O GIP e o GLP-1 exercem seus efeitos ligando-se aos seus receptores específicos, o receptor de GIP (GIPR) e o receptor de GLP-1 (GLP-1R), que pertencem à família dos receptores acoplados à proteína G. A ligação ao receptor, ativa e aumenta o nível de adenosina monofosfato cíclico intracelular nas células β pancreáticas, estimulando, assim, a secreção de insulina de forma glicosedependente. Além de seus efeitos insulíntricos, o GIP e o GLP-1 desempenham papéis cruciais em diversos processos biológicos em diferentes tecidos e órgãos que expressam GIPR e GLP-1R, incluindo o pâncreas, o tecido adiposo, os ossos e o cérebro. No pâncreas, GIP e GLP-1, em conjunto, promovem a proliferação das células β e inibem a apoptose, expandindo assim a massa de células β pancreáticas, enquanto o GIP aumenta a resposta pós-prandial do glucagon e o GLP-1 a suprime (SENIO et al., 2010).

Diversos estudos destacaram um papel importante das incretinas intestinais, particularmente o peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1), na função cerebral e na sobrevivência neuronal. Os receptores de GLP-1 contribuem para a plasticidade sináptica e os processos cognitivos; em camundongos com deleção do receptor de GLP-1, a plasticidade sináptica do hipocampo é totalmente prejudicada (ABBAS et al., 2009).

Análogos de GLP-1 podem modular a liberação de neurotransmissores e promover a plasticidade sináptica, corroborando com suas propriedades neuroprotetoras (GAULT E HÖLSCHER, 2008). O giro denteado (GD) do hipocampo é um campo neurogênico chave no cérebro adulto. As vias moleculares que controlam a neurogênese hipocampal adulta ainda não são completamente compreendidas. Mecanismos relacionados às incretinas GIP e GLP-1, podem representar potenciais reguladores da neurogênese e neuroproteção hipocampal (NYBERG et al., 2005).

De acordo com o presente contexto, este trabalho tem como objetivo evidenciar que o Mounjaro, fármaco análogo dos hormônios GIP e GLP-1, vai atuar reduzindo as alterações neuroinflamatórias e aumentando a neurogênese e neuroplasticidade.

Metodologia

Este estudo utilizou uma abordagem de Revisão Bibliográfica, objetivando investigar quais os efeitos do Mounjaro descritos na literatura, com ação direta sobre as células do cérebro, incluindo a neurogênese e neuroplasticidade. A revisão de literatura permite uma análise abrangente e crítica da literatura existente, sem a rigidez metodológica das revisões sistemáticas, permitindo uma abordagem mais interpretativa e integrativa do tema em estudo.

As fontes de dados foram selecionadas a partir de bases de dados científicas reconhecidas, como PubMed, Scopus e Google Acadêmico. A pesquisa abrangeu artigos publicados entre 2013 e 2026. Foram utilizados termos de Busca como: Mounjaro, Cérebro, Neuroplasticidade e Neurogênese.

Tendo por base estas diversas evidências, este estudo foi delineado com o intuito de ampliar a compreensão e buscar determinar os possíveis efeitos neuroprotetores e neurogênicos do Mounjaro. Acredita-se que em futuro bem próximo as estratégias terapêuticas serão baseadas em múltiplos sistemas neuronais, tendo diferentes tratamentos direcionadas para favorecer o funcionamento de redes neurais específicas, diminuindo assim os efeitos adversos e reduzindo os diversos sinais associados a alterações neurooxidativas e neuroinflamatórias.

Resultados e Discussão

O desenvolvimento do cérebro é um processo notável, as células progenitoras nascem, se diferenciam e migram para seus locais finais. Axônios e dendritos formam importantes conexões sinápticas, que preparam o campo cerebral para a codificação de informações potencialmente importantes para o resto da vida. No cérebro de mamíferos, sinapses e receptores são super produzidos e eliminados durante diferentes fases da vida (ANDERSEN, 2003; RUDA et al, 2000).

No tecido adiposo, o GIP, facilita a deposição de gordura. Nos ossos, o GIP promove a formação óssea, enquanto o GLP-1 inibe a reabsorção óssea. No cérebro, acredita-se que tanto o GIP quanto o GLP-1 estejam envolvidos na formação da memória, bem como agindo também no controle do apetite, perda de peso e cardioproteção. Além dessas diferenças, a secreção de GIP e GLP-1 e seus efeitos insulínotropicos nas células β demonstraram ser diferentes em pacientes com diabetes tipo 2, em comparação com indivíduos saudáveis. Estas são as principais semelhanças

e diferenças, desses dois hormônios incretínicos em termos de secreção e metabolismo, incluindo sua ação insulínica nas células β pancreáticas e os seus efeitos não insulínicos, apresentando também efeito potencial no tratamento do diabetes tipo 2 (SENIO et al, 2010).

Diversos estudos apontam os efeitos farmacológicos dos hormônios gastrointestinais GIP e GLP-1, incluindo: perda de peso, diminuição do apetite cardioproteção (Figura 1).



FIGURA 1: AÇÃO FARMACOLÓGICA DO GIP E DO GLP-1

Em cérebro de mamíferos adultos, a neurogênese de células estaminais e progenitoras neurais prevalecem em duas regiões: na zona subgranular do giro dentado e na zona subventricular alinhada aos ventrículos laterais. Os neuroblastos gerados migram para os locais apropriados e vão se diferenciar e amadurecer em células granulares e interneurônios do bulbo olfativo. Após lesão, tais como acidente vascular cerebral, os neuroblastos gerados na zona subventricular migram também para áreas que não são normalmente neurogênicas, como por exemplo, striatum e córtex cerebral (EKDAHL, KOKAIA e LIDVALL , 2009).

Diferentes pesquisas visaram determinar novos alvos terapêuticos para a prevenção das alterações neuroinflamatórias envolvidas nos transtornos alimentares, O Mounjaro é um fármaco com função hipoglicemiante, apresentando inclusive efeito neuroprotetor e neurotrófico, farmacologicamente é um análogo do peptídeo GLP-1 e do GIP, e tem demonstrado diversos efeitos sobre a neurotransmissão cerebral sendo

eficaz na modulação metabólica da glicose no cérebro aumentando a plasticidade sináptica e a sobrevivência neuronal.

O Mounjaro é um medicamento de dupla ação , agindo nos receptores GLP-1 e GIP, e tem demonstrado efeitos significativos que vão além da perda de peso metabólica, impactando diretamente o sistema nervoso central e, potencialmente, a neuroplasticidade. Estudos indicam que ele age nos transtornos alimentares, por reconfigurar circuitos cerebrais, ligados à saciedade e ao comportamento alimentar (Figura 2).

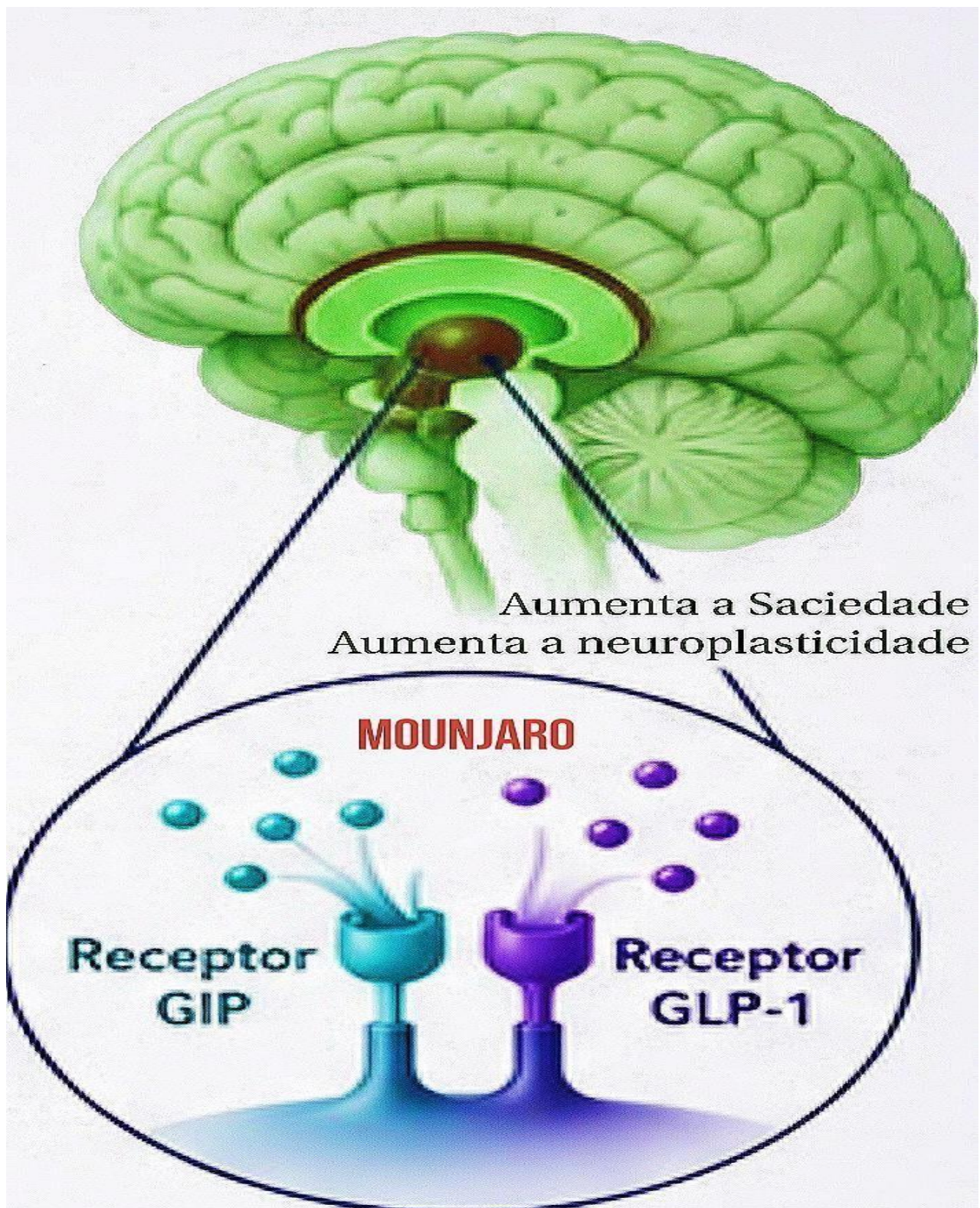


FIGURA 2: AÇÃO FARMACOLÓGICA DO MOUNJARO NO CÉREBRO

Os fármacos análogos do GLP-1 e do GIP, segundo estudos experimentais, são capazes de modular diretamente a liberação de neurotransmissores e estimular a plasticidade sináptica. O receptor de GLP -1 desempenha um papel importante no controle da plasticidade sináptica e na memória. Os resultados lançam luz sobre os

processos moleculares que estão na base das propriedades neuroprotetoras dos análogos de GLP-1 em modelos animais de laboratório (GAULT e HOLSCHER, 2008 & ABBAS, FAIVRE e HOLSCHER, 2009.)

Vários estudos vêm descrevendo também um papel importante das incretinas intestinais, enfatizando a função do GLP-1 e do GIP em fenômenos relacionados com o desenvolvimento e regeneração nervosa associados a mecanismos de sobrevivência neuronal (LIOUDYNO et al., 1998; GAUTIER et al., 2005; WANG et al., 2008; GAULT E HOLSCHER, 2008).

Conclusão

Portanto, com tais referências científicas, é possível concluir que estudos de revisão bibliográfica são relevantes para o campo da farmacologia, pois poderão apresentar evidências de diversos autores, sobre os mecanismos farmacológicos de ação dos fármacos, objetivando evidenciar através da literatura acadêmica a qualidade e a eficácia dos tratamentos, tanto no que se refere aos efeitos como as estratégias úteis para as diferentes patologias cerebrais, incluindo os transtorno alimentares e metabólicos.

Farmacologicamente os fármacos sintéticos, como por exemplo o Mounjaro, possuem mecanismos de ação direta no sistema nervoso central e vão atuar induzindo a neuroplasticidade e a neurogênese, promovendo também efeitos de prevenção da neuroinflamação e de promoção da proliferação celular, em áreas teciduais cerebrais, como por exemplo o giro denteado, a zona subventricular alinhada aos ventrículos laterais e os interneurônios do bulbo olfativo. Apresentado eficácia na modulação metabólica da glicose no cérebro, aumentando a plasticidade sináptica e a sobrevivência neuronal.

Referências

ABBAS, T., FAIVRE, E., AND HÖLSCHER, C. Impairment of synaptic plasticity and . formation in GLP-1 receptor ko mice: interaction between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. Behavioural Brain Research, 205, 265-271. 2009.

ANDERSEN, SUSAN L. Trajectories of brain development: point of vulnerability or Window of opportunity?. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, v. 27, n. 1, p. 3- 18, 2003.

EKDAHL, C. T.; KOKAIA, Zaal; LINDVALL, OLLE. Brain inflammation and adult Neurogenesis: the dual role of microglia. Neuroscience, v. 158, n. 3, p. 1021-1029, 2009.

GAULT, V. A., & HÖLSCHER, C. Glp-1 agonists facilitate hippocampal ltp and reverse the impairment of ltp induced by beta-amyloid. *European Journal Of Pharmacology*, 587(1), 112-117. 2008.

LIUDYNO, M., SKOGLÖSA, Y., TAKEI, N., & LINDHOLM, D., Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) protects dorsal root ganglion neurons from death and induces calcitonin gene-related peptide (CGRP) immunoreactivity in vitro. *Journal of neuroscience research*, 51(2), 243-256, 1988.

NYBERG, J., ANDERSON, M. F., MEISTER, B., ALBORN, A. M., STRÖM, A. K., BREDERLAU, A., & ERIKSSON, P. S. (2005). Glucose-dependent Insulinotropic polypeptide is expressed in adult hippocampus and induces progenitor Cell proliferation. *The Journal of neuroscience*, 25(7), 1816-1825, 2005.

RUDA, M. A., LING Q. D., HOHMANN A. G., PENG Y. B., and TACHIBA T. "Altered nociceptive neuronal circuits after neonatal peripheral inflammation," *Science*, vol. 289, no. 5479, pp. 628–630, 2000.

SENIO, YUTAKA., FUKUSHIMA MITSUO., YABE, DAISUKE., GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences, *J Diabetes Investig.* 2010 Apr 22;1(12):8–23. 2010.

XU B., GOTTSCHALK W., CHOW A., WILSON R. I., SCHNELL E., ZANG K., WANG D., NICOLL R. A., LU B., REICHARDT L. F. The role of brain-derived neurotrophic factor receptors in the mature hippocampus: modulation of long-term potentiation through a presynaptic mechanism involving TrkB. *J. Neurosci.* 20, 6888–6898. 2000.