

Plan Overview

A Data Management Plan created using DMPTool

DMP ID: <https://doi.org/10.48321/D1P06F>

Title: Efeitos pleiotrópicos de agentes antidiabéticos e de seus alvos farmacológicos: mecanismos renoprotetores para além do controle glicêmico

Creator: Adriana Castello Costa Girardi - **ORCID:** [0000-0003-3715-6917](https://orcid.org/0000-0003-3715-6917)

Affiliation: Universidade de São Paulo (www5.usp.br)

Funder: São Paulo Research Foundation (fapesp.br)

Funding opportunity number: 2021/14534-3

Grant: 2021/14534-3

Template: Digital Curation Centre (português)

Project abstract:

Em conjunto, os três subprojetos que compõem esta proposta visam elucidar mecanismos moleculares inéditos subjacentes às ações tubulares renais de agentes antidiabéticos e de seus alvos farmacológicos. O primeiro subprojeto destina-se a definir as bases moleculares dos efeitos tubulares renais das gliflozinas. Mais especificamente, investigaremos os mecanismos pelos quais a inibição farmacológica e/ou genética do cotransportador Na⁺/glicose do tipo 2 (SGLT2) reduz a atividade da isoforma 3 do trocador Na⁺/H⁺ (NHE3) em túbulo proximal. Adicionalmente, testaremos a hipótese de que as gliflozinas atenuam a hipomagnesemia induzida por cisplatina por meio da suprarregulação de transportadores de membrana e/ou canais iônicos que medeiam a reabsorção renal de magnésio. Ademais, investigaremos se as ações tubulares renais das gliflozinas podem ser mediadas por outros alvos para além do SGLT2 e isolaremos, identificaremos e validaremos estes potenciais alvos. No segundo subprojeto, pretendemos testar a hipótese de que o peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) endógeno confere proteção contra a hipertensão sal sensível. Verificaremos também se existe associação entre o prejuízo da biodisponibilidade do GLP-1 e os níveis pressóricos e marcadores de ativação de sistemas neuro-humorais intrarrenais em modelos experimentais de hipertensão arterial e em pacientes hipertensos. No terceiro subprojeto, nos propomos a desvendar o papel fisiológico e fisiopatológico da enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP4) em túbulo proximal renal. Estudos serão conduzidos visando compreender a interrelação entre a DPP4, o NHE3 e a angiotensina II em condições fisiológicas e o papel destas interações na fisiopatologia da hipertensão arterial, considerando a influência do dimorfismo sexual. Adicionalmente, experimentos de proteômica e fosfoproteômica serão realizados visando identificar proteínas diferencialmente expressas e diferencialmente fosforiladas em tecido renal de camundongos com nocaute específico da DPP4 em

túbulo proximal. Os resultados obtidos por meio deste projeto poderão fornecer maior compreensão sobre o papel dos rins na manutenção da homeostase volêmica, pressórica e glicêmica e de como perturbações da função tubular renal podem contribuir para a fisiopatologia das doenças cardiovasculares. Ademais, nossos achados poderão viabilizar o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas bem como prover bases científicas para um melhor manejo farmacológico de pacientes com doenças cardiovasculares, renais e metabólicas.

Start date: 08-01-2022

End date: 07-31-2027

Last modified: 01-22-2024

Copyright information:

The above plan creator(s) have agreed that others may use as much of the text of this plan as they would like in their own plans, and customize it as necessary. You do not need to credit the creator(s) as the source of the language used, but using any of the plan's text does not imply that the creator(s) endorse, or have any relationship to, your project or proposal

Efeitos pleiotrópicos de agentes antidiabéticos e de seus alvos farmacológicos: mecanismos renoprotetores para além do controle glicêmico

Estudos in vitro e in vivo - Serão coletados dados de pressão arterial de ratos e camundongos, parâmetros de função renal de ratos e camundongos, dados de expressão proteica e gênica de componentes renais, dados de interação entre proteínas em tecido renal, dosagens séricas de hormônios incretina, eletrólitos e marcadores inflamatórios moleculares e celulares.

Estudos in silico - Os dados gerados nas etapas para Ancoramento Molecular serão obtidos por arquivos previamente codificados igualmente ao protocolo metodológico, que constará os resultados da construção do modelo do alvo, assim como as poses geradas entre os Ligantes-Alvo.

Síntese química - Nas etapas sintéticas serão obtidos dados de Cromatografia em camada delgada (CCD), Cromatografia em coluna (CC), Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), Espectrometria de massas (MS), Espectrometria de ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C.

Estudo clínico - Serão coletados dados do histórico médico, histórico de medicação e demográficos; sinais vitais: pressão sistólica, pressão diastólica, frequência cardíaca e saturação de oxigênio. Será feita também coleta de sangue e urina para determinação da concentração sérica de GLP-1 intacto, GLP-1 total, atividade da DPP4, sódio, glicose e creatinina. Na urina serão medidos: sódio, creatinina, angiotensinogênio, norepinefrina e marcadores inflamatórios. A avaliação de sinais vitais e de exames laboratoriais será feita em jejum e 15 minutos após ingestão de refeição mista contendo 361 kcal.

Os dados serão criados usando softwares específicos como Excel, Image J e Graph Prisma e apresentados por meio de gráficos, tabelas e imagens devidamente datadas e nomeadas.

Os dados gerados nas análises sintéticas serão geradas em programas como: MestreNova, *LabSolution* LC-HPLC-*Shimadzu* e *Data Analysis* 4.1-Bruker.

Os resultados dos estudos in silico serão visualizados em software como: PyMOL v.1.7.6. e VMD (*Visual Molecular Dynamics*).

Para o estudo clínico utilizaremos a plataforma Research Electronic Data Capture (RedCap).

Título do arquivo, ORCID do criador do pesquisador responsável, resumo do conteúdo do arquivo, data da coleta dos dados, palavras-chave, agências financiadoras e número do projeto.

O estudo clínico será realizado de acordo com as normas brasileiras e internacionais de Boas Práticas Clínicas descritas nos documentos abaixo:

- Resolução Brasileira 466/12 e documentos relacionados do Ministério da Saúde.
- Diretrizes para Boas Práticas Clínicas, Emenda 6 - Revisão 2 (2019). (disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/guia-de-boas-praticas-clinicas-ich-e6-r2/view>)

Todos os participantes selecionados para participar do estudo devem assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes que qualquer procedimento relevante para o estudo seja realizado. Quando aplicável, o TCLE será obtido junto a representantes legais. Cada participante da pesquisa ou seu representante legal fornecerão seu consentimento por escrito, após a natureza do estudo ter sido totalmente explicada. O TCLE será aplicado antes que qualquer atividade relacionada ao estudo seja realizada, e estará disponível em um idioma que o participante da

pesquisa possa ler e entender.

Antes da inclusão no estudo, o investigador ou um membro autorizado da equipe do centro de pesquisa irá explicar detalhadamente aos possíveis participantes da pesquisa ou seu representante legal, os objetivos, métodos, benefícios razoavelmente previstos e os riscos potenciais do estudo, bem como quaisquer desconfortos que a participação no estudo possa causar, relacionados a punção venosa, necessária para a coleta de exames laboratoriais. Os participantes da pesquisa ou seus representantes legais serão informados de que sua participação é voluntária e que poderão retirar seu consentimento para participar a qualquer momento e serão informados de que o projeto de pesquisa não tem nenhuma relação com os cuidados que receberão para tratamento de hipertensão.

Por fim, eles serão informados de que o investigador manterá um registro de identificação dos participantes da pesquisa e que seus registros serão acessíveis pelas autoridades de saúde e por membros da equipe de pesquisa, sem violar a confidencialidade do participante da pesquisa, no nível permitido pela lei ou regulamento aplicável.

O participante da pesquisa ou seu representante legal terá tempo suficiente para ler o consentimento livre e esclarecido e terá a oportunidade de fazer questionamentos. Após essa explicação e antes de entrar no estudo, o consentimento deve ser devidamente registrado através da assinatura pessoal datada do participante da pesquisa e de quem o explicou.

Todos os dados estarão liberados sob licença CC-BY.

Todos os protocolos metodológicos, assim como o arquivo com os resultados serão descritos no caderno ata. Eles também serão digitalizados permitindo o armazenamento em nuvem digital e HD externo, o que facilitará a rastreabilidade das análises.

Os dados gerados serão de livre acesso aos membros do projeto.

Os dados e informações derivados desta pesquisa serão disponibilizados para reutilização após publicação em um repositório de dados acessível pela internet. Esses dados poderão ser baixados com restrições limitadas e com atenção aos metadados precisos e completos. Os pesquisadores que usam esses dados serão solicitados a citar os dados de forma adequada, incluindo o Digital Object Identifier (DOI) e a fonte de financiamento da pesquisa.

Os dados serão publicados no Repositório de dados de pesquisa da USP, preservados de acordo com a política da instituição.

Os dados e informações derivados desta pesquisa serão disponibilizados para reutilização após publicação em um repositório de dados acessível pela internet. Esses dados poderão ser baixados com restrições limitadas e com atenção aos metadados precisos e completos. Os pesquisadores que usam esses dados serão solicitados a citar os dados de forma adequada, incluindo o Digital Object Identifier (DOI) e a fonte de financiamento da pesquisa.

Os dados clínicos e laboratoriais serão armazenados na plataforma online *Research Electronic Data Capture* (RedCap). Para proteção e confidencialidade dos participantes o sistema de captura e armazenamento dos dados identificará os pacientes por um número. Os dados de prontuário médico eletrônico com identificação dos participantes de pesquisa serão acessados apenas pela enfermeira de pesquisa responsável pela aquisição dos dados e pela equipe médica responsável por supervisionar o estudo. As amostras de sangue e urina também serão identificadas apenas pelo mesmo número identificadas pelo mesmo número único de cada participante na pesquisa.

A equipe do laboratório de pesquisa terá acesso somente aos dados desidentificados de cada participante.

Os alunos de iniciação científica e pós graduação e pós-doutores serão responsáveis pela coleta e geração de dados. A preservação e segurança dos dados será atribuição dos pesquisadores principais e da coordenadora do projeto.

Não será necessária verba adicional para armazenamento, preservação e compartilhamento de dados.
