

7 ACTIVAÇÃO SELECTIVA DO FXR POR NOVOS DERIVADOS DE ÁCIDOS BILIARES E INIBIÇÃO DA LIPOTOXICIDADE EM CÉLULAS HEPÁTICAS

Brito H.1, Batista S.2, Salvador J.A.2, Castro R.E.1, Rodrigues C.M.P.1,

O FXR, recetor nuclear de ácidos biliares (ABs), possui uma função reguladora do metabolismo lipídico e da glucose. A sua expressão endógena encontra-se diminuída no fígado gordo não alcoólico (FGNA) e a ablação genética em ratinhos resulta em esteatose. O gene *fxr* possui quatro isoformas (α 1-4), sendo que a ativação de α 1 e α 2 reduz a acumulação hepática de lípidos.

Este trabalho teve como objetivo identificar novos derivados de ABs, ativadores diferenciais das isoformas do FXR e inibidores da lipotoxicidade hepática.

Vinte novas moléculas, sintetizadas a partir dos ABs naturalmente mais abundantes, foram incubadas em células HepG2, transfectadas com um plasmídeo repórter para o FXR e com plasmídeos de expressão das isoformas FXR α 1-4. Em paralelo, os derivados dos ABs foram coincubados em células HepG2 tratadas com 250-500 μ M de ácido palmítico conjugado com albumina bovina, para ensaios de viabilidade.

Os novos derivados dos ABs mostraram possuir atividade diferencial para a ativação das isoformas FXR α 1-4, quando comparados com os seus precursores. Em particular, sete derivados mostraram ser fortes ativadores das isoformas FXR α 1 e α 2. Além disso, oito derivados ativaram as isoformas FXR α 3 e α 4 de forma considerável e diferencial. Por último, incubação das células HepG2 com ácido palmítico levou a uma diminuição da viabilidade celular em cerca de 35%. A coincubação destas células com os derivados de ABs de maior capacidade para ativar as isoformas FXR α 1 e α 2 inibiu significativamente a lipotoxicidade induzida pelo ácido palmítico.

Em conclusão, foi desenvolvido um novo ensaio para a identificação de agonistas diferenciais das isoformas do FXR, tendo sido identificados quatro novos derivados dos ABs ativadores do FXR α 1, capazes de inibir a lipotoxicidade hepática. Estes resultados poderão ter implicações importantes no desenvolvimento farmacológico de agonistas seletivos do FXR para o tratamento de doenças como o FGNA.

Financiamento: FCT (HMSP-ICT/0018/2011 e SFRH/BD/110672/2015)

1Instituto de Investigação do Medicamento (iMed.Ulisboa), Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal, 2Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal