

8 A ATIVAÇÃO DO MIRNA-34A CONTRIBUI PARA A DISFUNÇÃO MITOCONDRIAL E RESISTÊNCIA À INSULINA EM MODELOS EXPERIMENTAIS DE FÍGADO GORDO NÃO ALCOÓLICO

Simão A.L.1, Afonso M.B.1, Rodrigues P.M.1, Borralho P.M.1, Machado M.V.2, Cortez-Pinto H.2, Rodrigues C.M.P.1, Castro R.E.1

A patogénese do fígado gordo não alcoólico (FGNA) encontra-se associada à acumulação de lípidos no fígado e músculo, levando à disfunção mitocondrial e resistência à insulina (RI). Evidências recentes demonstraram a importância dos microRNAs (miRNA/miRs) na progressão do FGNA. Em particular, a ativação de vias de sinalização celular dependentes do miR-34a correlaciona-se com a severidade da doença. O objetivo deste trabalho foi determinar o papel da via do miR-34a na disfunção mitocondrial e indução da RI em modelos in vivo e in vitro de FGNA. Ratinhos C57BL/6 foram alimentados com uma dieta controlo ou deficiente em metionina e colina (MCD) durante 2 e 8 semanas, ou ainda com uma dieta fast food durante 5 meses, modelos animais complementares de FGNA. Células de mioblasto de ratinho (C2C12) foram incubadas com ácido palmítico (AP). Amostras de fígado/músculo foram processadas para análise da expressão de genes e proteínas por PCR em tempo real e Western blot, respetivamente. Os resultados mostraram um aumento significativo na expressão do miR-34a no fígado e músculo de ambos os modelos in vivo ($p < 0,05$), em comparação com ratinhos controlo. Concomitantemente, em ratinhos alimentados com a dieta MCD durante 8 semanas e, portanto, com esteatohepatite não-alcoólica e fibrose, a expressão da proteína Sirtuína-1 (SIRT1), um alvo chave do miR-34a, diminuiu significativamente ($p < 0,05$). A expressão da proteína PGC-1 α , coativador transcricional da SIRT1, e da proteína de fusão mitocondrial mitofusina-2 também se encontravam reduzidas, ao contrário da proteína de fissão mitocondrial Drp1 e da proteína IRE-1 α , indicadora de stress do retículo endoplasmático, sobreexpressas ($p < 0,05$). Por fim, a incubação das células C2C12 com AP ativou a via proapoptótica miR-34a/SIRT1 induzindo, simultaneamente, RI ($p < 0,05$). Em conclusão, a ativação da via do miR-34a em modelos experimentais de FGNA correlaciona-se com o desenvolvimento de disfunção mitocondrial e/ou RI no músculo e fígado. (PTDC/BIM-MEC/0873/2012, UID/DTP/04138/2013, SFRH/BD/104160/2014, FCT, Portugal).

1Instituto de Investigação do Medicamento (iMed.Ulisboa), Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa; 2Gastrenterologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal