

8 A MODULAÇÃO SIMULTÂNEA DO FXR E MIR-21 INIBE A ESTEATOSE E INFLAMAÇÃO EM RATINHOS COM ESTEATOHEPATITE

Rodrigues P.M. 1, Afonso M.B. 1, Simão A.L. 1, Caridade M. 1, Carvalho C.C. 2, Trindade A. 2,3, Duarte A. 2,3, Borralho P.M. 1, Machado M.V. 4,5, Cortez-Pinto H. 4,5, Rodrigues C.M.P. 1, Castro R.E.

1

O fígado gordo não alcoólico (FGNA) engloba um espectro de lesões hepáticas, incluindo a esteatohepatite não alcoólica (EHNA). Recentemente, os microRNAs (miRNAs) foram identificados como possíveis agentes patogénicos. O miR-21 poderá contribuir para a progressão da doença através do receptor PPARalpha. De facto, o PPARalpha e o FXR constituem alvos promissores para tratar o FGNA. O nosso objetivo foi elucidar o papel funcional do miR-21 e FXR na patogénese do FGNA, avaliando o efeito sinérgico da sua modulação na progressão da doença. Ratinhos *wildtype* (WT; n=24) e *knockout* miR-21 (KO; n=24) foram alimentados com uma dieta *standard* (SD; n=12) ou com uma dieta *fast food* (FF; n=12) durante 25 semanas. Seis animais de cada grupo receberam um suplemento de 60 mg/kg de ácido obeticolico (OCA; *Intercept Pharmaceuticals*) na dieta. Biópsias hepáticas foram recolhidas durante cirurgia bariátrica em doentes com diferentes estadios de FGNA (n=28). As amostras foram utilizadas para histologia, bem como para determinação dos níveis de miR-21, citocinas pro-inflamatórias (qRT-PCR) e PPARalpha (*immunoblotting*). Os resultados mostraram que os animais WT FF evidenciaram esteatose macrovesicular, apresentando também um aumento na razão fígado/peso total e na expressão de citocinas pro-inflamatórias. Os animais evidenciaram ainda aumento de miR-21 e níveis reduzidos de PPARalpha, cuja correlação foi também verificada nos doentes, relacionando-se com a severidade do FGNA. Nos animais WT FF+OCA, o miR-21 e a esteatose diminuíram, comparando com os ratinhos WT FF. Os ratinhos KO FF apresentaram redução na inflamação e esteatose hepáticas e aumento do PPARalpha, comparando com os animais WT FF, sendo a melhoria destes parâmetros mais evidente nos animais KO FF+OCA. Concluindo, os nossos resultados mostram que a inibição de miR-21 e aumento do PPARalpha, com a ativação do FXR, reduzem a progressão do FGNA, evidenciando o seu potencial terapêutico. (PTDC/BIM-MEC/0873/2012, SFRH/BD/88212/2012, SFRH/BD/91119/2012, FCT).

1 - Instituto de Investigação do Medicamento (iMed.Ulisboa), Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa; 2 - Centro Interdisciplinar de Investigação e Saúde Animal (CIISA), Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa; 3 - Instituto Gulbenkian de Ciência (IGC), Oeiras; 4 - Gastroenterologia, Hospital Santa Maria; 5 - Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal