

4 ALTERAÇÃO DOS PERFIS DE MICRORNAS NO MÚSCULO ESQUELÉTICO DE DOENTES COM FÍGADO GORDO NÃO ALCOÓLICO E PAPEL PROTETOR DO TUDCA

Simão AL. 1, Afonso MB. 1, Rodrigues PM. 1, Amaral AJ. 2, Gama-Carvalho M. 2, Borralho PM. 1, Machado MV. 3,4, Cortez-Pinto H. 3,4, Rodrigues CMP. 1, Castro RE. 1

O fígado gordo não alcoólico (FGNA) está associado com a deposição de lípidos intramiocelulares, disfunção mitocondrial e resistência à insulina (RI), particularmente em indivíduos com obesidade mórbida. Evidência recente demonstrou um papel funcional dos microRNAs (miRNA/miRs) na regulação da RI no músculo esquelético. Ácidos biliares como o ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA) têm efeito citoprotetor em células hepáticas e musculares, em parte, por estabilizarem a mitocôndria. O nosso objetivo foi determinar o perfil de expressão global dos miRNAs no músculo esquelético de doentes com FGNA e esclarecer o potencial modulador do TUDCA em células musculares resistentes à insulina. Biópsias de músculo foram obtidas de doentes com obesidade mórbida. Os perfis de miRNAs foram determinados usando *PCR arrays*. Células de mioblasto de ratinho (C2C12) foram incubadas com ácido palmítico (AP), na presença ou ausência do TUDCA. A via de sinalização da insulina foi avaliada por *Western blot*.

Os resultados evidenciaram um aumento significativo na expressão de 6 miRNAs no músculo ($p < 0,05$) com a progressão do FGNA, entre eles o miR-339-3p, um modulador da via de síntese da glucose; e o miR-361, aumentado no soro de doentes com diabetes tipo II (DT2). Inversamente, 8 miRNAs estavam diminuídos ($p < 0,05$), incluindo o miR-20b, que se encontra reduzido no plasma de doentes com DT2. A incubação de células C2C12 com AP inibiu a via de sinalização da insulina e aumentou a disfunção mitocondrial ($p < 0,05$), eventos atenuados pela co-incubação com TUDCA ($p < 0,05$). O AP aumentou também a expressão do miR-339-3p ($p < 0,05$), que tem como possível alvo a proteína MKP-7, um regulador negativo da JNK que contribui para a RI.

Concluindo, miRNAs associados à DT2 são modulados no músculo de doentes com FGNA, sendo o miR-339-3p um possível novo fator patogénico. Por sua vez, o TUDCA atenua a RI *in vitro* ao modular o miR-339-3p. (PTDC/BIM-MEC/0873/2012, SFRH/BD/104160/2014, FCT)

1 Instituto de Investigação do Medicamento (iMed.Ulisboa), Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa; 2 BioFIG - Center for Functional and Integrative Genomics, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa; 3 Gastrenterologia, Hospital de Santa Maria; 4 Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal