

CO-033 - A ATIVAÇÃO DO MIR-34A PROMOVE DISFUNÇÃO DA DINÂMICA MITOCONDRIAL NO MÚSCULO DE DOENTES COM FÍGADO GORDO NÃO ALCOÓLICO

André L. Simão¹; Marta B. Afonso¹; Pedro M. Rodrigues¹; André A. Santos¹; Andreia J. Amaral²; Margarida Gama-Carvalho²; Helena Cortez-Pinto³; Cecília M.P. Rodrigues¹; Rui E. Castro¹

1 - Research Institute for Medicines (iMed.Ulisboa), Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal; 2 - BioFIG - Center for Functional and Integrative Genomics, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal;

3 - Gastrenterologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

O fígado gordo não alcoólico (FGNA) envolve acumulação de lípidos e disfunção mitocondrial a nível intramiocelular. Evidência recente demonstrou também a importância dos miRNAs (miRs) na patogénese e progressão do FGNA. O objetivo deste trabalho foi determinar o perfil de expressão global de miRNAs no músculo esquelético de doentes com FGNA e explorar a sua relação com a disfunção da dinâmica mitocondrial.

Biópsias de músculo foram obtidas de doentes com obesidade mórbida. Os perfis de miRNAs foram determinados usando *PCR arrays*. Ratinhos C57BL/6 foram alimentados com dietas diversas, incluindo *fast food*, dieta gorda deficiente em colina e dieta deficiente em colina com conteúdo definido em L-aminoácidos, constituindo 3 modelos complementares de FGNA. Finalmente, mioblastos de ratinho (C2C12) foram incubados com ácido palmítico (AP). A produção proteica foi avaliada por *Western blot*.

Identificámos 47 miRNAs com expressão aumentada em biópsias musculares de doentes com esteatohepatite não alcoólica, comparados com estatose simples, incluindo o pro-apoptótico miR-34a ($p < 0.05$). Além disso, diminuiu a Sirtuína-1, um alvo direto do miR-34a e a Mitofusina-2, responsável pela fusão mitocondrial ($p < 0.05$). Pelo contrário, aumentou a proteína de fissão mitocondrial Drp1, evidenciando disfunção da dinâmica mitocondrial. A ativação do miR-34a e a desregulação da dinâmica mitocondrial foram igualmente encontradas no tecido muscular dos três modelos *in vivo* de FGNA e em células C2C12 incubadas com AP ($p < 0.05$). De notar que a sobreexpressão do miR-34a mimetizou os resultados da incubação de células com AP ($p < 0.05$), enquanto que a ablação do miR-34a reverteu a disfunção mitocondrial induzida por AP ($p < 0.05$).

Em conclusão, a ativação do miR-34a em doentes e modelos animais com FGNA correlaciona-se com a disfunção da dinâmica mitocondrial no músculo esquelético, evidenciando novos alvos terapêuticos que contrariem a resistência à insulina ou mesmo o desenvolvimento da diabetes em doentes de risco. (Financiamento: Gilead Sciences International e SFRH/BD/104160/2014, FCT, Portugal)