

2 ATIVAÇÃO DE RECETORES NUCLEARES NO TRATAMENTO DO FÍGADO GORDO NÃO ALCOÓLICO

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, Cortez-Pinto H.4, Rodrigues C.M.P.1, Castro R.E.1

Os microRNAs (miRNAs) e os ácidos biliares apresentam potencial terapêutico na esteatohepatite não-alcoólica (EHNA). Neste trabalho, pretendemos: 1) estudar a via miR-21/PPAR α em modelos animais de EHNA; 2) avaliar o efeito da inibição de miR-21, utilizando ratinhos miR-21 *knockout* (KO), e da ativação do FXR, com o ácido obeticólico (OCA).

Ratinhos *wild-type* (WT) e miR-21 KO foram alimentados com uma dieta controlo (n=10) ou uma dieta deficiente em metionina e colina (MCD; n=10) durante 8 semanas. Paralelamente, outros animais 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 10 mg/kg/dia de OCA (*Intercept Pharmaceuticals*) na dieta. Em paralelo, biópsias hepáticas foram recolhidas durante cirurgia bariátrica em doentes com EHNA (n=28). Amostras de fígado e músculo foram processadas para histologia e para determinação dos níveis do miR-21, citocinas pro-inflamatórias/pro-fibrogénicas, PPAR α e genes metabolicamente relevantes.

Ratinhos WT alimentados com a dieta MCD desenvolveram EHNA e fibrose. Pelo contrário, os ratinhos miR-21 KO apresentaram uma diminuição significativa na esteatose, dano hepático, inflamação e fibrose. A dieta FF induziu hepatomegalia, esteatose macrovesicular e aumento de infiltrados inflamatórios nos ratinhos WT, com um aumento dos níveis do miR-21 no fígado e no músculo, e concomitante diminuição dos níveis proteicos da PPAR α , uma correlação também verificada nos doentes. Adicionalmente, o miR-21 e a esteatose diminuíram nos ratinhos WT FF+OCA, comparando com os ratinhos WT FF. Por fim, ratinhos KO FF+OCA apresentaram uma redução significativa da inflamação e esteatose, em paralelo com aumento da PPAR α e dos seus alvos CPT-1 e ACOX2.

Concluindo, a ativação da PPAR α , por inibição do miR-21, juntamente com a ativação do FXR, pelo OCA, impedem o desenvolvimento de EHNA em diferentes modelos animais, evidenciando desta forma o seu potencial terapêutico. (PTDC/BIM-MEC/0873/2012, SFRH/BD/88212/2012, FCT).

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