

4 A NECROPTOSE NA COLESTASE AGUDA E CRÓNICA

Afonso MB1, Rodrigues PM1, Simão AL1, Cortez-Pinto H2,3, Ofengeim D4, Amaral JD1, Castro RE1, Yuan J4, Rodrigues CMP

Introdução: A necroptose ou necrose programada, na qual a proteína RIP3 possui um papel fulcral, foi recentemente implicada na patogénese de várias doenças hepáticas. Neste trabalho tivemos como objetivo avaliar o papel da necroptose em doentes com colangite biliar primária (CBP) e em ratinhos após laqueação do ducto biliar comum (LDB), um modelo experimental de colestase aguda e fibrose biliar secundária.

Métodos: Marcadores de necroptose foram avaliados em biópsias hepáticas de doentes com CBP. Ratinhos C57BL/6 *wildtype* ou RIP3 *knockout* (RIP3^{-/-}) foram submetidos a cirurgias de LBD, por 3 e 14 dias, com subsequente análise bioquímica e histológica da lesão hepática.

Resultados: A coloração com tioflavina T e a expressão de RIP3 e da sua proteína alvo MLKL estavam significativamente aumentadas no fígado em doentes com CBP, indicando a ativação de necroptose. A LBD induziu hiperplasia progressiva do ducto biliar, necrose multifocal, fibrose e inflamação; a necroptose estava ativa, como demonstrado pelo aumento da expressão e atividade de RIP3, bem como pela acumulação de RIP3 e MLKL na fração proteica insolúvel do fígado. Por outro lado, a deficiência em RIP3 suprimiu a necroinflamação aos 3 e 14 dias após a LBD. Os níveis séricos das enzimas hepáticas, a expressão hepática de citocinas pró-inflamatórias e fibrogénicas, bem como o stress oxidativo estavam significativamente diminuídos nos ratinhos RIP3^{-/-}, 3 dias após a LBD; aos 14 dias, no entanto, a colestase foi agravada e a fibrose mantida, associada a um aumento da expressão da heme oxygenase-1 e acumulação hepática de ferro.

Conclusões: A necroptose está ativada no fígado de doentes com CBP e promove a necroinflamação hepática induzida por LDB. A inibição da necroptose poderá constituir uma nova estratégia terapêutica na colestase aguda, embora abordagens complementares possam ser necessárias para controlar a progressão da doença hepática crónica.

Financiamento: FCT (HMSP-ICT/0018/2011 e SFRH/BD/91119/2012)

1 Instituto de Investigação do Medicamento (iMed.Ulisboa), Faculdade de Farmácia; 2 Gastrenterologia, Hospital de Santa Maria e 3 Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal; 4 Departamento de Biologia Celular, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA.