

4 MIRNAS DO MÚSCULO ESQUELÉTICO EM DOENTES COM FÍGADO GORDO NÃO ALCOÓLICO E SUA MODULAÇÃO IN VITRO

Simão A.L. 1, Ferreira D.M.S. 1, Borralho P.M. 1,2, Machado M.V. 3, Cortez-Pinto H. 3,4, Rodrigues C.M.P. 1,2, Castro R.E. 1,2

A deposição de lípidos intramiocelulares, a resistência à insulina no músculo e o fígado gordo não alcoólico (FGNA) são características comuns em indivíduos com obesidade mórbida. Por sua vez, a severidade do FGNA correlaciona-se com a ativação da via pró-apoptótica do microRNA-34a (miR-34a), sendo este alvo do ácido ursodesoxicólico (UDCA) em hepatócitos primários de rato. O nosso objetivo foi determinar o perfil de expressão global dos miRNAs no músculo esquelético de doentes em diferentes estadios de FGNA e esclarecer o potencial modulador do TUDCA *in vitro*. Biópsias emparelhadas de músculo e fígado foram obtidas em doentes com obesidade mórbida. O RNA do músculo foi analisado usando *arrays*. Células de mioblasto de ratinho C2C12 foram incubadas com ácido palmítico, na presença ou na ausência de tauro-UDCA (TUDCA). A via de sinalização da insulina foi avaliada por Western blot. Os nossos resultados demonstraram um aumento progressivo e significativo na expressão de 45 miRNAs nas biópsias musculares, desde indivíduos com esteatose até à esteatohepatite não alcoólica mais severa ($p < 0,05$), incluindo miRNAs específicos do músculo, miR-133a e b, assim como o miR-34a, miR-10b, miR-29a e let-7a. A incubação das células C2C12 com ácido palmítico aumentou a expressão de miR-34a, let-7a, assim como a apoptose ($p < 0,05$). Mais, o ácido palmítico induziu resistência à insulina *in vitro*, evidenciada pela inibição da via de sinalização da insulina ($p < 0,05$). Finalmente, a co-incubação de células C2C12 com TUDCA inibiu a indução do miR-34a, a resistência à insulina e a apoptose ($p < 0,05$). Em conclusão, os miRNAs são diferencialmente modulados no músculo de indivíduos com FGNA, correlacionado-se com alterações no fígado. Em particular, o miR-34a encontra-se aumentado no músculo de doentes com FGNA e é alvo do TUDCA em células C2C12, o qual, por sua vez, inibe a resistência à insulina e a apoptose induzidas por ácidos gordos. (PTDC/SAU-OSM/102099/2008, PTDC/SAU-OSM/100878/2008, PTDC/SAU-ORG/111930/2009).

1Instituto de Investigação do Medicamento (iMed.Ulisboa), Lisboa, Portugal; 2Departamento de Bioquímica e Biologia Humana, Faculdade de Farmácia; 3Gastroenterologia, Hospital de Santa Maria e 4IMM, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal