



<b>Evento</b>	Salão UFRGS 2014: SIC - XXVI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
<b>Ano</b>	2014
<b>Local</b>	Porto Alegre
<b>Título</b>	Exendin-4 ameniza o dano hepático induzido pela morte encefálica do doador em ratos
<b>Autor</b>	ANA LUIZA PEREZ OLIVE DIAS
<b>Orientador</b>	CRISTIANE BAUERMANN LEITAO

Até a década de setenta não existiam perspectivas de tratamento para os pacientes com doenças hepáticas em fase avançada. Nas décadas subsequentes, progressos na preservação dos órgãos, na técnica cirúrgica e nos cuidados pós-operatórios permitiram a adoção do transplante de fígado como alternativa terapêutica no tratamento de doenças hepáticas terminais. Entretanto, o intenso estresse inflamatório produzido pela morte encefálica (ME) do doador leva a danos em vários órgãos, inclusive o fígado, e está entre os fatores que podem impactar negativamente as taxas de sucesso dos transplantes hepáticos. Estudos anteriores demonstram que a ME do doador aumenta a taxa de apoptose no tecido hepático, além de induzir aumento de transaminases hepáticas na circulação. Exendin-4, um análogo do *glucagon-like peptide-1 (GLP-1)*, é uma droga reconhecida por suas atividades antiinflamatórias e anti-apoptóticas sobre células beta pancreáticas. Recentemente, benefícios dessa droga sobre células hepáticas foram demonstrados *in vitro*, além disso, Exendin-4 apresentou papel protetor em modelos de doenças hepáticas em ratos. Nós hipotetizamos que Exendin-4 poderia amenizar os danos causados pela ME no fígado. Assim, desenvolvemos um estudo em modelo murino de ME, onde administramos Exendin-4 em animais em que a morte encefálica foi induzida experimentalmente (grupo ME+Ex-4). Grupos de animais que não sofreram ME (grupo controle) ou que sofreram ME mas não receberam a droga (grupo ME) foram utilizados como controles nesses experimentos. Os níveis plasmáticos das proteínas aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), lactato desidrogenase (LDH) e fosfatase alcalina (AP), que podem sugerir dano hepático, foram dosados no plasma dos animais de todos os grupos experimentais. Foi observado um aumento de AST e LDH nos animais do grupo ME quando comparados com os animais do grupo controle, e uma proteção contra esse aumento foi observada em animais do grupo ME+Ex-4; AST ( $317,87 \pm 26,05$  vs.  $121,14 \pm 19,55$  vs.  $186,00 \pm 31,22$ , UI/L, respectivamente,  $p < 0.001$ ), LDH ( $1462,57 \pm 152,16$  vs.  $649,00 \pm 171,37$  vs.  $872,00 \pm 185,14$ , UI/L, respectivamente,  $p < 0.01$ ). Os níveis de ALT e AP não diferiram entre os grupos experimentais. Apoptose do tecido hepático foi avaliada por *Western Blot* e por imunistoquímica, ambas as técnicas através da identificação da forma ativa da Caspase-3. Bandas correspondentes à forma ativa da Caspase-3 foram apenas observadas em extratos proteicos oriundos de animais do grupo ME, sugerindo que a ME induziu apoptose do tecido hepático e que a droga protegeu contra tal efeito deletério da ME. Efeitos similares foram observados quando a apoptose foi estimada pela técnica de imunistoquímica. Com o objetivo de determinar os mecanismos pelos quais Exendin-4 protege o tecido hepático, as expressões gênicas das citocinas pró-inflamatórias *TNF*, *IL-1b*, *CCL2* e *IL6* foram avaliadas pela técnica de PCR quantitativo em tempo real (RTqPCR). Observou-se um aumento significativo da expressão de TNF no grupo ME, entretanto, o tratamento com Exendin-4 não apresentou qualquer efeito sobre esse aumento ( $2,50 \pm 0,66$  vs.  $1,00 \pm 0,25$  vs.  $2,42 \pm 0,48$ , unidades arbitrárias,  $p < 0.05$ ). As expressões gênicas de *IL-1b*, *CCL2* e *IL6* não diferiram entre os grupos. Em conclusão, nossos dados demonstram um aumento da apoptose nos fígados provenientes de animais em ME. Administração de Exendin-4 logo após a indução da ME protegeu contra tal efeito deletério. Um aumento considerável nos níveis plasmáticos de AST e LDH foram observados em animais do grupo ME, o que também foi minimizado nos animais que receberam a droga. O nosso modelo de ME causou um aumento no estado inflamatório do tecido hepático, o que foi evidenciado por uma elevação da expressão gênica de TNF no fígado. A droga não foi capaz de alterar tal estado inflamatório induzido pela ME, sugerindo que o papel protetor da Exendin-4 no fígado se dá por um mecanismo diverso à modulação do estado inflamatório. Atualmente, estamos realizando experimentos para avaliar uma possível ação antioxidante como possível mecanismo de proteção da Exendin-4 no fígado de doadores em ME. Nossos achados, após confirmados em estudos clínicos, poderão ser traduzidos em melhores desfechos para pacientes de transplante hepático.