

EFEITOS DA RIFAXIMINA EM MARCADORES DE EPIGENÉTICA E DE AUTOFAGIA EM MODELO EXPERIMENTAL DE CARCINOMA HEPATOCELULAR SECUNDÁRIO A DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

Matheus Truccolo Michalczuk, Larisse Longo, Melina Belén Keingeski, Gabriel Tayguara Silveira Guerreiro, Jéssica Tonin Ferrari, Cláudia P. Oliveira, Carolina Uribe-Cruz, Carlos Thadeu Schmidt Cerski, Eduardo Filippi-Chiela, Mário Reis Álvares-da-Silva

INTRODUÇÃO / OBJETIVOS: A incidência do carcinoma hepatocelular (HCC) associado à doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) é alta e são necessárias novas estratégias de prevenção. Foi avaliado o efeito da rifaximina (RIF) em marcadores epigenéticos e de autofagia em modelo de HCC secundário à DHGNA (DHGNA-HCC).

MÉTODOS: 24 ratos Sprague Dawley adultos foram distribuídos aleatoriamente (8 animais/grupo) e tratados da semana 5 a 16 — controle (CONT), dieta padrão, água sem dietilnitrosamina (DEN) e gavagem com veículo (Veh), HCC [dieta hiperlipídica deficiente em colina (HFCD), DEN na água de beber e gavagem com Veh] e RIF [HFCD e DEN e gavagem com RIF (50 mg/kg/dia)].

RESULTADOS: Todos os animais desenvolveram DHGNA. Tumor ocorreu em todos do grupo HCC e em 4 do RIF. A expressão hepática de Mmp-9 foi maior no grupo HCC em relação ao CONT, o inverso ocorrendo com p62/Sqtm-1 ($p < 0,05$). Map13b, Becn-1 e Ezh-2 foram inferiores em HCC e RIF versus CONT ($p < 0,05$). Carm-1 foi inferior em HCC versus RIF ($p < 0,05$). Não houve diferença entre os grupos para Tuba-1c, Aldo-b, Afp e Mmp2 ($p > 0,05$); miR-122 foi maior em HCC versus CONT ($p < 0,05$), e miR-34a foi maior em RIF versus CONT ($p < 0,05$); miR-26b foi menor em HCC vs RIF, o inverso para miR-224 ($p < 0,05$). Houve correlação negativa entre miR-122 e miR-34a com relação aos marcadores de autofagia Becn1, p62/Sqtm1 e Map13b. Comparando os animais que desenvolveram HCC e os que não tiveram, miR122, miR34a, Tuba-1c, Mmp2, Mmp9 foram mais elevados no grupo HCC ($p < 0,05$).

Marcadores	Ação	Papel na carcinogênese	Resultados	
			HCC vs não HCC	HCC vs RIF
miR-21	Inflamação e fibrose hepática	Promoção	NS	NS
miR-26b	Sinalização TNF – NF-KB – inibição da autofagia	Supressão	NS	Maior no RIF ($p=0.026$)
miR-34a	Atividade antiproliferativa e promoção de apoptose	Supressão	Maior no HCC ($p=0.012$)	NS
miR-122	Diferenciação e desenvolvimento do hepatócito	Promoção	Maior no HCC ($p=0.029$)	NS
miR-143	Contratilidade VSMCs, citoesqueleto	Supressão	NS	NS
miR-155	Aumento da resposta inflamatória	Promoção	NS	NS
miR-224	Prolife cel migração, invasão e bloqueio da apoptose,	Promoção	NS	Menor no RIF ($P=0.005$)
Tuba-1c	Invasão tumoral e metástases	Promoção	Maior no HCC ($p=0.012$)	NS
Aldob	Invasão tumoral e metástases	Promoção	NS	NS
Afp		Promoção	NS	NS
Mmp2	Invasão tumoral e metástases	Promoção	Maior no HCC ($p=0.017$)	NS
Mmp9	Invasão tumoral e metástases	Promoção	Maior no HCC ($p=0.013$)	NS*
Becn-1	Nucleação e alongamento da membrana do fagóforo	Supressão	Maior no HCC ($p=0.004$)	NS
Carm-1	Atua no P-53 e NF-KB	?	Menor no HCC ($p=0.026$)	Maior no RIF ($p=0.011$)
Ezh-2	Diminui expressão mTOR	Promoção	Menor no HCC ($p=0.01$)	NS
Map13b	Formação e atividade do autofagossomo	Promoção	Menor no HCC ($P=0.004$)	NS
p62sqtm-1	Ligação ao alvo da autofagia	Supressão	NS	NS**

CONCLUSÃO O estudo mostrou possível benefício da RIF em ratos com NAFLD-HCC em relação a marcadores de epigenética e de autofagia, sugerindo utilidade na prevenção da carcinogênese.