



FARMACÊUTICAS NA LINHA DA FRENTE DA INVESTIGAÇÃO

TRATAMENTO DO FÍGADO GORDO NÃO ALCOÓLICO

NÃO EXISTEM SOLUÇÕES TERAPÊUTICAS PARA O FÍGADO GORDO NÃO ALCOÓLICO, PORÉM, UM ESTUDO QUE ESTÁ A SER DESENVOLVIDO EM PORTUGAL COMEÇA A DAR CARTAS NESTA ÁREA. A PRIMEIRA AUTORA DO ESTUDO, **DR.^a MARTA BENTO AFONSO**, INDICA OS PRINCIPAIS RESULTADOS E AVANÇA COM OS PRÓXIMOS PASSOS DA INVESTIGAÇÃO.

Uma equipa de investigadores da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (FFUL) assinou um artigo publicado na revista “Gut”, uma publicação de referência na área da Gastreenterologia, sobre um potencial alvo terapêutico da doença de fígado gordo não alcoólico. Intitulado “RIPK3 acts as a lipid metabolism regulator contributing to inflammation and carcinogenesis in non-alcoholic fatty liver disease”, o artigo decorre de um estudo liderado pela Prof.^a Doutora Cecília Rodrigues sobre esta doença hepática. “As razões que despoletaram o nosso interesse pelo fígado gordo não alcoólico são essencialmente duas: estima-se que o fígado não alcoólico afete cerca de ¼ da população mundial e, por outro lado, não existe nenhuma terapia farmacológica aprovada para esta doença”, indica a Dr.^a Marta Bento Afonso, primeira autora do estudo e investigadora júnior do Instituto de Investigação do Medicamento (iMed.Ulisa) da FFUL.

O fígado gordo não alcoólico caracteriza-se pela acumulação excessiva de gordura hepática, na ausência de consu-

DR.^a MARTA BENTO AFONSO
INVESTIGADORA JÚNIOR DO INSTITUTO DE INVESTIGAÇÃO DO MEDICAMENTO DA FFUL

mo significativo de álcool ou de outras causas secundárias para a esteatose hepática. “Pode ser uma condição relativamente benigna, que não causa lesão do fígado, ou pode evoluir para inflamação hepática (esteato-hepatite), e com o tempo degenerar em fibrose, cirrose e/ou cancro do fígado”, explica a investigadora, acrescentando que “esta doença acarreta sobretudo um risco aumentado de morte relacionado com a doença cardiovascular, por estar frequentemente associado a diabetes e outras manifestações da síndrome metabólica, como hipertensão e dislipidemia”. E frisa que estas são as razões que tornam esta patologia “numa epidemia do mundo desenvolvido e um problema de saúde pública”.



Todavia, ainda não existem tratamentos farmacológicos para esta patologia e, no entender da Dr.^a Marta Bento Afonso, são vários os motivos. Nas suas palavras, “em primeiro lugar, a patogénese da doença é complexa e multifatorial, incluindo alterações da homeostase dos metabolismos lipídico e glicídico, lesão no fígado e inflamação. Além disso,

disfunções no tecido adiposo e na microbiota intestinal, bem como uma maior predisposição genética em determinados indivíduos, podem contribuir para o desenvolvimento de fígado gordo não alcoólico. Assim, pode ser difícil encontrar um fármaco seguro que atue nos vários mecanismos de desenvolvimento e progressão da doença”.



Principais resultados do estudo

A Dr.^a Marta Bento Afonso salienta os principais resultados do estudo. A saber:

> Está descrito que a proteína RIPK3 é essencial para a execução da necroptose, um tipo de morte celular muito imunogénico, recentemente descoberto. Neste estudo, é descrito que os níveis de hepáticos de RIPK3 se correlacionam positivamente com a severidade da esteato-he-

patite em doentes, incluindo com a inflamação, fibrose e lesão hepática;

> Os níveis de RIPK3 estão também aumentados em indivíduos com um polimorfismo no gene *PNPLA3* que confere maior suscetibilidade para o desenvolvimento de fígado gordo não alcoólico;

> Foi demonstrado também pela primeira vez que os murganhos geneticamen-

te modificados para não expressarem RIPK3 estão protegidos contra o desenvolvimento de inflamação e nódulos pré-neoplásicos num modelo pré-clínico longo, que mimetiza a evolução da doença em humanos;

> Além da inibição da necroptose, foi descoberto que a ausência de RIPK3 tem efeitos profundos no metabolismo lipídico por, por um lado, au-

mentar a quantidade de gordura que é acumulada e, por outro, alterar o tipo de lípidos que são acumulados no fígado. Isto prova que a esteatose e a inflamação hepática são fenómenos que podem estar dissociados na doença de fígado gordo não alcoólico, dando-nos novas pistas para que tipo de lípidos são responsáveis pela evolução da doença para estadios mais avançados.

Por outro lado, é difícil chegar ao diagnóstico, porque na maioria dos casos é uma doença assintomática. Os sintomas podem surgir numa fase mais avançada da doença e são inespecíficos, tais como fadiga, mal-estar geral e desconforto abdominal. “Pode-se suspeitar de fígado gordo não alcoólico após alterações nas análises e exames de rotina, refletidas por um ligeiro aumento das enzimas hepáticas e/ou inferência de esteatose hepática através de exames de imagem”, diz a investigadora, ressaltando que apenas uma biopsia hepática dá o diagnóstico certo e definitivo de esteato-hepatite não alcoólica. Mas, “é um exame invasivo, desconfortável, dispendioso e não isento de riscos, pelo que fica reservada para condições mais particulares, como a exclusão de outras etiologias para a esteatose hepática. Esta falta de meios de diagnóstico não invasivos, que permitam identificar com precisão a esteato-hepatite não alcoólica, monitorizar a progressão da doença e respostas a eventuais abordagens terapêuticas, acaba por

afetar o desenvolvimento de novos fármacos”, menciona e acrescenta que “na maioria dos estudos retrospectivos e prospetivos não foi realizada biopsia, pelo que a informação que se pode tirar daí é limitada. Em contrapartida, no passado, podia não ser atrativo apostar no desenvolvimento de novos fármacos para uma doença cujo diagnóstico não é linear. No entanto, com o reconhecimento crescente da importância desta doença, nos últimos anos várias moléculas entraram em ensaios clínicos, pelo que acredito que no futuro hajam novidades para o tratamento farmacológico de fígado gordo não alcoólico”.

PROTEÍNA RIPK3 É UM POSSÍVEL ALVO TERAPÊUTICO

É na área do tratamento que este estudo dá cartas. O trabalho desenvolvido consistiu na análise de amostras de fígado de dois grandes coortes bem caracterizados e independentes de doentes com fígado gordo não alcoólico. Também foram realiza-

Equipa com investigadores portugueses e estrangeiros

A investigação contou com uma equipa multidisciplinar internacional com 18 elementos. Além da Dr.^a Marta Bento Afonso, primeira autora do estudo, e da Prof.^a Doutora Cécilia Rodrigues, coordenadora do projeto, integram a equipa o Prof. Doutor Rui Castro, Dr. Pedro Rodrigues, o Dr. André Simão, a Dr.^a Manuela Gaspar e o aluno de doutoramento Miguel Pinheiro, que são também do Instituto de Investigação do Medicamento (iMed. ULisboa).

Neste estudo foram analisadas amostras de dois grandes coortes independentes de indivíduos com fígado gordo não alcoólico, bem caracterizadas e recolhidas respeitando todos os pre-

ceitos éticos. Para tal, foi fundamental a participação de diversos médicos e investigadores do Inserm, em Paris, França, e do Biodonostia Health Research Institute, San Sebastian, Espanha.

Além disso, as experiências e análises de lipidómica foram realizadas pela OWL Metabolomics, Espanha. “De um modo geral, houve uma excelente articulação entre os vários membros da equipa, troca de conhecimento e capitalização do saber dos vários especialistas. As relações pessoais e profissionais foram estreitadas entre todos, pelo que acredito que iremos continuar a colaborar no futuro”, sustenta a Dr.^a Marta Bento Afonso.

dos estudos mecanísticos *in vitro* e *in vivo* para esclarecer qual a contribuição da RIPK3 para a esteatose, inflamação, morte celular, fibrose e

tumorigénese associados ao fígado gordo não alcoólico. “A inflamação, a morte celular e as alterações metabólicas que ocorrem no fí-



O FÍGADO GORDO NÃO ALCOÓLICO CARACTERIZA-SE PELA ACUMULAÇÃO EXCESSIVA DE GORDURA HEPÁTICA, NA AUSÊNCIA DE CONSUMO SIGNIFICATIVO DE ÁLCOOL OU DE OUTRAS CAUSAS SECUNDÁRIAS PARA A ESTEATOSE HEPÁTICA

gado são elementos-chave para o desenvolvimento e progressão do fígado gordo não alcoólico. Este estudo de investigação básica demonstra que a proteína RIPK3 participa em vias de sinalização que regulam todos estes processos patológicos”, explica a Dr.^a Marta Bento Afonso. Assim, “a inibição da RIPK3 pode tratar vários componentes da doença, o que pode constituir o racional para o desenvolvimento de uma nova e promissora abordagem terapêutica”. Contudo, “para que tal se comprove, inibidores farmacológicos seguros da RIPK3 devem ser desenvolvidos, testados em diferentes modelos experimentais de fígado

gado gordo não alcoólico e avaliados quanto ao seu efeito terapêutico e potenciais reações adversas. Caso os resultados sejam promissores poder-se-á prosseguir para ensaios clínicos, mas ainda estamos longe disso”, complementa a investigadora. Quando questionada sobre os próximos passos deste estudo, a Dr.^a Marta Bento Afonso responde que existem ainda muitas perguntas sem resposta e específica: “No nosso caso, estamos a explorar que outros efeitos metabólicos a modelação da RIPK3 tem e porquê. Iremos avaliar se a modelação da RIPK3 pode afetar o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular em vários modelos pré-clínicos, e neste contexto como afeta também o metabolismo, o sistema imunitário e o desenvolvimento de células estaminais tumorais. Por fim, o nosso grupo de investigação tem uma colaboração em curso com a AstraZeneca onde se pretendem identificar novos inibidores de proteínas implicadas na execução da necrose, incluindo inibidores da

RIPK3, e avaliar o seu potencial terapêutico em modelos experimentais de fígado gordo não alcoólico.”

Este estudo ganhou a bolsa de Investigação APEF (Associação Portuguesa para o Estudo do Fígado)/BAYER 2020. A Dr.^a Marta Bento Afonso faz um agradecimento público e reforça “a relevância de uma pesquisa conduzida e liderada por farmacêuticas, no iMed.Ulisa, associado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa”. Comenta que é “notável”, tendo em conta todas “as dificuldades de financiamento da Ciência e dos investigadores em Portugal, nos últimos anos. Espero que o atual contexto pandémico nos tenha lembrado que a Saúde e a Ciência devem ser uma prioridade”.

A investigadora remata fazendo referência à importância de o estudo ter sido divulgado na revista médica “Gut” pelo elevado impacto. Assim, na sua opinião, “espera-se que este estudo tenha uma maior visibilidade internacional e que possa

contribuir para um melhor esclarecimento da fisiopatologia do fígado gordo não alcoólico, bem como para a identificação de novos alvos terapêuticos”.

“ESPERA-SE QUE ESTE ESTUDO TENHA UMA MAIOR VISIBILIDADE INTERNACIONAL E QUE POSSA CONTRIBUIR PARA UM MELHOR ESCLARECIMENTO DA FISIOPATOLOGIA DO FÍGADO GORDO NÃO ALCOÓLICO, BEM COMO PARA A IDENTIFICAÇÃO DE NOVOS ALVOS TERAPÊUTICOS”

Farmacêutico com papel importante na sensibilização da população

Segundo a Dr.^a Marta Bento Afonso, o fígado gordo não alcoólico geralmente resulta do aporte calórico excessivo associado ao sedentarismo em indivíduos obesos ou com excesso de peso. Refere que foi demonstrado que a perda de cerca de 10% do peso resulta numa melhoria ou até reversão da esteato-hepatite não alcoólica, mas as alterações no estilo de vida não

são fáceis de implementar. “O consumo elevado de bebidas açucaradas com frutose adicionada também se tem revelado como um fator de risco para o desenvolvimento de fígado gordo não alcoólico, mesmo em indivíduos magros”, aponta a investigadora, acrescentando que não é de estranhar que crianças comecem a manifestar fígado gordo não alcoólico. Evi-

dência também que o consumo de álcool pode sinergizar com uma dieta calórica para o desenvolvimento de esteato-hepatite. Ou seja, “é fundamental que haja uma maior sensibilização dos doentes e da população em geral para opções de estilo de vida mais saudáveis e, neste contexto, o farmacêutico desempenha também um papel importante”.