

**1212****EXENDIN-4 AMENIZA O DANO HEPÁTICO INDUZIDO PELA MORTE ENCEFÁLICA DO DOADOR EM RATOS**

Ana Luiza Perez Olive Dias, Rodrigo Carlessi, Andrea Bauer, Cristiane Bauermann Leitão, Daisy Crispim. Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

O estresse inflamatório produzido pela morte encefálica (ME) do doador diminui a qualidade dos órgãos para transplante. Estudos demonstram que a ME do doador induz apoptose no fígado e aumenta a presença de transaminases hepáticas na circulação. Exendin-4, um análogo do glucagon-like peptide-1, é uma droga que demonstrou papel protetor em modelos de doenças hepáticas em ratos. Hipotetizamos que Exendin-4, se administrada ao doador, poderia amenizar os danos causados pela ME no fígado. Assim, desenvolvemos um estudo em modelo murino de ME, onde Exendin-4 foi administrada em animais em que a ME foi induzida experimentalmente. Os níveis das proteínas aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), lactato desidrogenase (LDH) e fosfatase alcalina (AP) foram dosados nos plasmas. Observamos um aumento de AST e LDH em decorrência da ME e Exendin-4 protegeu contra esse efeito: ALT ( $317,87 \pm 26,05$  vs.  $186,00 \pm 31,22$  UI/L, respectivamente,  $p < 0,001$ ), LDH ( $1462,57 \pm 152,16$  vs.  $872,00 \pm 185,14$  UI/L, respectivamente,  $p < 0,01$ ). Apoptose foi avaliada por Western Blot e imunohistoquímica através da identificação da Caspase-3 ativada. Nosso modelo de ME provocou um aumento significativo da apoptose no tecido hepático, o que foi prevenido pelo tratamento com Exendin-4 ( $p < 0,01$ ). As expressões gênicas das citocinas pró-inflamatórias TNF, IL-1b, CCL2 e IL6 no fígado foram avaliadas pela técnica de RT-qPCR. Observou-se um aumento significativo da expressão de TNF em decorrência da ME ( $p < 0,05$ ), mas o tratamento com Exendin-4 não alterou esse efeito. As expressões de IL-1b, CCL2 e IL6 não diferiram entre os grupos. Em conclusão, nossos dados confirmam resultados de estudos anteriores, mostrando que a ME induz apoptose no fígado, além de aumentar a presença de enzimas de origem hepática na circulação. O tratamento com Exendin-4 protegeu contra tais efeitos deletérios causados pela ME. A droga, no entanto, não alterou a inflamação induzida pela ME, sugerindo que o papel protetor da Exendin-4 no fígado não se dá pela modulação do estado inflamatório. Nossos achados, após confirmados em estudos clínicos, poderão ser traduzidos em melhores desfechos para pacientes de transplante hepático. Apoio Financeiro: FIPE-HCPA, CNPq Projeto aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) – HCPA. Palavra-chave: Morte encefálica; fígado; Exendin-4. Projeto 11-0623