

## ANÁLISE DA ATIVAÇÃO DO FATOR INDUZÍVEL POR HIPÓXIA (HIF) POR ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA CURTA EM ANIMAIS COM DELEÇÃO DO TECIDO ESPECÍFICA DE VHL

Mirella C. Andrade, José L. Fachi, Renan O. Corrêa, Marco A. Vinolo

## Resumo

Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), acetato, propionato e butirato, são compostos orgânicos produzidos pela microbiota intestinal através da fermentação de fibras alimentares. Eles atuam na manutenção da homeostase do epitélio intestinal por estabilizar a subunidade HIF-1 $\alpha$ , proteína que compõe o fator de transcrição induzido por hipóxia (HIF-1), principal mecanismo pela qual as células coordenam sua transcrição gênica em ambientes com baixa disponibilidade de oxigênio. No entanto, ainda não foi investigado o papel dos AGCCs na regulação da proteína supressora de HIF-1 $\alpha$ , von Hippel-Lindau (Vhl), responsável pela sua ubiquitinação e degradação. Nesse contexto, este projeto visa compreender a influência dos ácidos graxos de cadeia curta (principalmente o butirato) na estabilidade de HIF-1 e regulação por Vhl durante a infecção associada à bactéria toxigênica *Clostridium difficile*. Vimos que a dieta rica em fibra protege camundongos contra à infecção e está relacionada com maior concentração de AGCCs no lúmen. A tributirina e o butirato são capazes de estabilizar HIF-1 no cólon e proteger contra a colite, principalmente na ausência de Vhl. Dessa forma, concluímos que o HIF-1 é um importante fator para a defesa da mucosa intestinal e o butirato derivado da microbiota é capaz de atuar na manutenção desta via.

## Palavras-chave:

Ácidos graxos de cadeia curta, fator induzível de hipóxia, intestino, microbiota.

## Introdução

Os ácidos graxos de cadeia curta possuem diversos efeitos benéficos relevantes tanto no trato gastrointestinal como sistemicamente, incluindo redução da permeabilidade intestinal e modulação da resposta imune. No entanto, ainda não está completamente claro o seu mecanismo de ação. Sabe-se que o lúmen intestinal possui um baixo teor de oxigênio em condições normais e que os AGCCs, principalmente o butirato, são capazes de estabilizar o fator de transcrição induzido por hipóxia (HIF-1) e garantir a expressão de seus genes-alvo. Dessa forma, qual será o seu papel frente a infecções intestinais?

## Resultados e Discussão

Para analisar o papel dos AGCCs sobre a estabilização de HIF-1, usamos animais infectados com *Clostridium difficile* em três modelos: 1) dieta com alto teor de fibras; 2) administração de pró-droga de butirato, tributirina, por gavagem; e 3) butirato oral pela suplementação da água de beber.

1) Efeito da dieta rica em fibras (+ 25% de inulina) durante a infecção por *C. difficile* e sobre a produção de AGCCs no cólon:

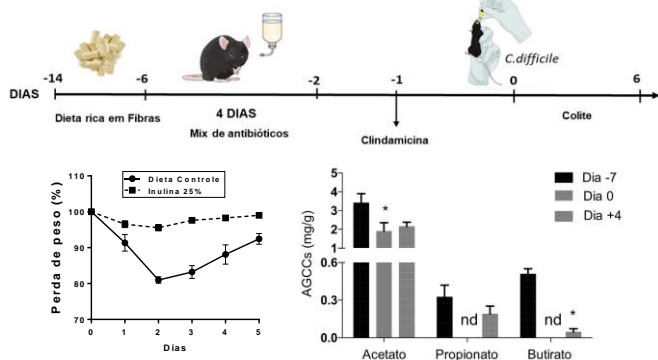


Figura 1. Modelo murino de infecção com  $10^8$ UFCs de *C. difficile*. Efeito da dieta *high fiber* sobre o peso e concentração de AGCCs no lúmen durante a infecção.

2) Análise do tratamento com tributirina sobre a infecção por *C. difficile* e papel da enzima Vhl sobre este efeito:

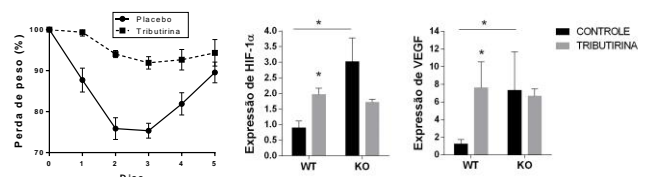
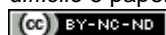


Figura 2. Perda de peso após tratamento por gavagem com pró-droga de butirato, 3g/L de tributirina. Expressão relativa de HIF e seu gene responsivo, VEGF, no cólon de animais nocautes tecido específico para Vhl e tratados com tributirina.

3) Efeito do butirato sobre HIF-1 e Vhl no cólon durante a infecção por *C. difficile*.

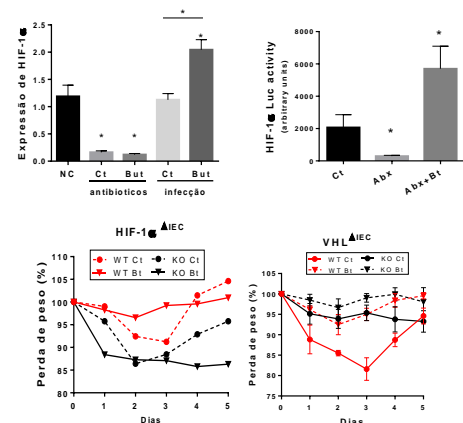


Figura 3. Expressão relativa de HIF em animais selvagens e atividade enzimática em animais Odd-reporter após tratamento com butirato por via oral, suplementado na água de beber. Perda de peso após infecção por *C. difficile* em animais nocautes tecido específico para HIF-1 e VHL, respectivamente

## Conclusões

O butirato derivado da microbiota intestinal é capaz de estabilizar o fator induzido por hipóxia (HIF-1) no cólon e proteger contra à infecção associada à *Clostridium difficile*.

## Agradecimentos

