



Mesa: Vitor Ágoas, Margarida Queiróz, Carla Teixeira

09:12

**CL55- IDENTIFICAÇÃO DE UM METABOLITO COM CARACTERÍSTICAS PROTECTORAS NA PROGRESSÃO DAS RETINOPATIAS ISQUÉMICAS**

Liliana Páris<sup>1</sup>, Marin L. Gantner<sup>2</sup>, Peter D. Westenskow<sup>2</sup>, José Henriques<sup>3</sup>, Victor Agoas<sup>4</sup>, Luísa Coutinho-Santos<sup>4</sup>, Martin Friedlander<sup>5</sup>

(<sup>1</sup>Instituto de Oftalmologia Dr Gama Pinto; <sup>2</sup>The Scripps Research Institute, <sup>3</sup>The Scripps Research Institute, <sup>3</sup>Instituto de Oftalmologia Dr Gama Pinto; <sup>4</sup>Instituto de Retina de Lisboa, <sup>4</sup>Instituto de Oftalmologia Dr Gama Pinto, <sup>5</sup>The Scripps Research Institute/Scripps Clinic)

**Introdução:** Apesar da grande maioria dos doentes diabéticos vir a desenvolver retinopatia diabética (RD) após vinte anos de diabetes, o risco de progressão para as fases tardias é variável, sendo que alguns destes diabéticos de longa-duração nem sequer desenvolvem sinais clínicos de RD (estes doentes, apelidados de “medalists”, têm vindo a ser estudados criteriosamente na Joslin Clinic).

**Material e métodos:** Para identificar potenciais factores metabólicos sistémicos e mecanismos envolvidos no desenvolvimento e progressão da retinopatia diabética para a fase tardia (proliferativa), foram realizadas análises metabólicas baseadas em espectrometria de massa, globais, no soro sanguíneo de doentes diabéticos de longa-duração (com mais de 15 anos de diabetes) com ou sem retinopatia diabética proliferativa (RDP). Para averiguar o potencial dos metabolitos identificados como factores moduladores no desenvolvimento da retinopatia isquémica, estes foram injectado directamente no olho do ratinho “oxygen-induced retinopathy” (OIR –modelo de retinopatia da prematuridade) por injeção intravítrea. Os efeitos foram avaliados por análises de expressão genética (PCR), análises utilizando o Seahorse Flux Analyzer (que avaliam o metabolismo mitocondrial), imunohistoquímica (quantificação de neovascularização e vaso-obliteração retinianas; e TUNEL staining” para avaliação de apoptose) e ERG.

**Resultados:** As análises nas amostras clínicas revelaram que parte dos doentes “protegidos” (i.e., diabéticos de longa duração sem RDP) apresentavam níveis significativamente mais elevados de inosina, um metabolito gerado durante o metabolismo das purinas, quando comparados com doentes não protegidos. A administração de inosina no olho do ratinho OIR aumentou significativamente a revascularização das áreas retinianas isquémicas, reduzindo consequentemente o desenvolvimento de neovascularização patológica bem como a produção de factores pró-inflamatórios localmente. Em paralelo com estes efeitos fenotípicos benéficos, as injeções de inosina induziram também efeitos metabólicos vantajosos na retina ao promover a adaptação do metabolismo basal mitocondrial (oxidativo) às adversas condições metabólicas locais através da redução selectiva de consumo de oxigénio nas áreas retinianas isquémicas (sem morte celular associada); este efeito pode potencialmente aumentar a tolerância dos neurónios retinianos ao ambiente hipóxico, graças à redução da discrepância entre oferta e utilização de recursos metabólicos nestas regiões retinianas vulneráveis. Adicionalmente, os olhos de ratinhos injectados com inosina apresentaram melhor desempenho no ERG quando comparados com o dos olhos-controlo.

**Conclusão:** Em condições de retinopatias isquémicas, estratégias terapêuticas dirigidas à redução do metabolismo retiniano para níveis mínimos mas funcionais poderão vir a ter efeitos vantajosos na redução significativa do risco de progressão da doença.