

Transporte dos Ácidos Biliares

Biliary Salts Transportantion

Gilda Porta

Instituto da Criança, Complexo Hospital das Clínicas da USP; São Paulo, SP, Brasil. E-mail: gildaporta@gmail.com

Os sais biliares são sintetizados por hepatócitos, e absorvida em sua maior parte pelos intestinos. Seu transporte é feito através de proteínas. Deficiências enzimáticas específicas podem gerar quadros colestáticos.

Palavras-chave: Sais biliares, enzimas transportadoras, colestase.

The biliary salts are synthesized by hepatocits, and absorbed in its majority by the intestines. Its transport is done by proteins. Enzymatic defects may generate cholestasis.

Key words: biliary salts, transporters enzymes, cholestasis.

Transporte dos Ácidos Biliares

Os sais biliares representam os principais solutos orgânicos da bile e são sintetizados pelos hepatócitos. A bile é iso-osmótica quando comparada ao plasma, e os sais biliares estão numa concentração maior do que 1000 vezes, ocorrendo um transporte ativo pelos hepatócitos contra um gradiente de concentração. O total de sais biliares em adultos humanos corresponde a 50-60 mmol/kg, ou seja, 3-4g, e fica estocado na vesícula biliar durante o jejum. A grande maioria dos sais biliares são reabsorvidos no intestino delgado por uma combinação de absorção sódio-independente no intestino proximal e absorção ativa sódio dependente no íleo distal. Os sais biliares absorvidos retornam ao fígado pela circulação portal e é re-secretado na bile. Esta circulação entero-hepática eficiente faz com que o pool de sais biliares circule 6-10 vezes nas 24 horas, resultando numa secreção diária de sais biliares de 20-40 gramas e excreção fecal de 0,5g. Esta perda é compensada pela síntese *de novo* dos sais biliares a partir do colesterol, o que contribui com menos de 3% dos sais biliares secretados na bile hepática. A ligação intrínseca entre a absorção intestinal dos sais biliares, a síntese dos sais biliares, a degradação do colesterol ocorre porque os sais biliares hidrofóbicos estimulam as proteínas ligadoras de sais biliares na

região ileal e inibem 7 α -hidroxilase colesterol (CYP7A1) através da ação dos receptores FRX (receptor farnesoide X) ou BAR (receptor de sais biliares). Através deste mecanismo os sais biliares podem regular a homeostase do colesterol e a circulação entero-hepática. Alterações no transporte de sais biliares resultam em doenças colestáticas de origem genética e adquirida.

O sistema de formação, secreção e reabsorção dos sais biliares têm proteínas transportadoras hepatobiliares que estão localizadas na membrana basolateral dos hepatócitos e são responsáveis pela captação dos sais biliares. Esta captação é mediada por proteínas co-transportadoras de Na⁺ dependente como taurocolato (NTCP) e por polipeptídeos sódio independentes que transportam ânions orgânicos, incluindo bilirrubina e sais biliares (OATP-A, OATPC, OATP8). Após a 1^a fase, dá-se o transporte dos sais biliares, onde proteínas transportadoras estão localizadas na membrana canalicular e são responsáveis pela secreção dos sais biliares, fosfatidilcolina, colesterol e glutatião, além da excreção de drogas e toxinas. Estas proteínas são: bomba de exportação de sais biliares (BSEP) que pertence a superfamília ATP-ligante transportadora (ABC11), translocador de fosfatidilcolina MDR3 (ABCB4), transportador de ânions orgânicos multi específicos MRP2 (ABCC2), e

transportador multi-drogas MDR1 (ABCB1). Os transportadores de anions orgânicos MRP3 (ABCC3), MRP4 (ABCC4) e MRP1 (ABCC1) têm baixa expressão em fígados normais e estão muito expressos na colestase. Tanto o MRP3 e MRP4 são capazes de transportar ácidos biliares conjugados para fora do hepatócito. Outra proteína de destaque é FIC1 (ATP8B1) que é uma translocase aminofosfolípide. A regulação destas proteínas que controlam os sais biliares é geneticamente determinada.

Na colestase há diminuição da atividade do BSEP e aumento da concentração de sais biliares intracelular. Os sais biliares servem como ligantes para FXR que forma um heterodímero com receptores XR (RXR) e se transloca ao núcleo das células. Estes heterodímeros ativam a transcrição dos genes BSEP e SHP-1. O SHP-1 antagoniza a expressão de enzimas biossintéticas de ácidos biliares como CYP7A1 e CYP8B1 e o transportador NTCP. Além disso, as células de Kupffer produzem TNF- α e interleucina β 1, durante a colestase, e via c-Jun N terminal quinase dependente (JNK), reduzem a expressão de NTCP e CYP7A1. Há também evidências de que a transcrição MRP3 mediado por

receptor de fígado homólogo (Lrh-1) aumenta a via de sinalização do TNF- α . Assim, aumentando as concentrações de sais biliares, a síntese *de novo* está reduzida, a captação está prejudicada e a secreção através da membrana canalicular basolateral está estimulada. Em consequência, as concentrações de sais biliares intracelulares permanecem controladas e limitadas.

A reabsorção dos sais biliares se dá 90 % no íleo terminal, onde há uma proteína apical transportadora sódio dependente de ácido biliar (ASBT) e uma intracelular.

O espectro de doenças causadas pelos defeitos de proteínas transportadoras ABC é bem diverso e inclui doenças hepáticas, todas geneticamente determinadas: colestases familiares progressivas, colestase recorrente intra-hepática benigna, colestase intra-hepática da gravidez, cálculos biliares intra-hepáticos, fibrose cística, adrenoleucodistrofia e síndrome de Dubin-Johnson (Tabela 1).

As colestases familiares progressivas constituem um grupo de doenças autossômicas recessivas caracterizada pelo seu início com colestase na grande maioria das vezes na primeira década de vida.

Tabela 1. Colestases genéticas.

Doença	Gene	Proteína	Fenótipo
PFIC1	ATP8B1 ATP-ase	FIC1 tipo P	Colestase recorrente, depois persistente, diarreia, pancreatite, prurido, bile granular grosseira, GGT normal
Colestase recorrente benigna	ATP8B1	FIC1 tipo P ATP-ase	Episódios recorrentes colestase, esteatorrêia, perda de peso, GGT normal
PFIC2	ABCB11	BSEP	HNN, colestase progressiva, baixa estatura, prurido, proliferação de ductos biliares, fibrose portal, bile amorfa ME, fibrose portal, GGT normal
PFIC 3	ABCB4	MDR3	Colestase, hip.portal, proliferação extensa ductos biliares, fibrose periportal, GGT elevada
Colestase da gravidez	ABCB4	MDR3	Colestase no 1º trimestre de gravidez, GGT elevada, alta perda fetal
HNN de cel. gigantes	AKR1D1	5 β redutase	Colestase intra-hepática, hepatite de céls. gigantes, GGT normal ou elevada
Colestase crônica intra-hepática	HSD3B7	C27-3 β -HSD	Colestase intra-hepática, GGT normal ou elevada, ac. biliares diminuídos

Doença	Gene	Proteína	Fenótipo
HNN de cel. gigantes	CYP7B1	CYP7B1	Colestase intra-hepática, hepatite de céls. gigantes, GGT normal ou elevada
S. Alagille	JAG1	JAG1	S. ALAGILLE
S. Dubin Johnson	ABCC2	MRP2	Icterícia com BD elevada
D. Wilson	ATP7B	ATP7B	Hepatite aguda, hepatite fulminante, doença neurológica, anel de Kayser Fleischer positivo
Hipercolanemia familiar	BAAT	BAAT	Aumento dos ac. Biliares, prurido intenso, má absorção, raquitismo, falência de crescimento, coagulopatia
S. Aagenaes	LCS1	LCS1	Colestase episódica, linfedema, GGT normal
Fibrose cística	CTFR	CTFR	Colestase, insuficiência respiratória, cirrose, cálculos biliares
Colangite esclerosante neonatal, ictiose	CLDN1	CLDN1	Colangite esclerosante neonatal, ictiose, leucócitos com vacúolos, e alopecia
Artrogripose, disfunção renal, colestase	VPS33B	VPSS33B	
Fibrose hepática congênita	TJP2	Pproteína junção forte	
Fibrose hepática congênita	BAAT	BAAT	
Fibrose hepática congênita	EPHX1	Hidrolase epoxide	
Doença policística renal autossômica recessiva	PKHD1	Fibrocistina	
Doença policística renal autossômica dominante	PRKCSH	Hepatocistina	
Cirrose na infância dos índios norte americanos	CIRH1A	Cirhina	