



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Plenarias AASLD

La fibrosis en las sesiones plenarias de la AASLD en la reunión de la AGA 2010

David Kershenobich Stalnikowitz

Dirección de Investigación. Departamento de Medicina Experimental. Facultad de Medicina de la UNAM, Hospital General de México.
kesdhipa@yahoo.com

El monofosfato de guanosina 3',5'-monofosfato cíclico (cGMP) desempeña una función integral en el control de la función vascular. Generado a partir de las ciclasas guaniladas en respuesta a ligandos endógenos, óxido nítrico y péptido natriurético, el cGMP modifica un número considerable de tipos celulares vasculares y regula el tono vasomotor, la permeabilidad endotelial, el crecimiento y la diferenciación celular, así como las interacciones entre plaquetas y células sanguíneas.

Con base en la hipótesis según la cual la señalización de cGMP regula el fenotipo de las células endoteliales, Xie y colaboradores de la División de Gastroenterología y Hepatología de la Escuela de Medicina Keck de la Universidad del Sur de California en Los Angeles¹ emplearon un modelo de animales cirróticos por medio de la administración de tioacetamida en el que el bloqueo de cGMP llevó a la defenestración de las células endoteliales del sinusoides hepático. A continuación suministraron por una semana un activador de cGMP, con lo que se restauró la fenestración normal, y se observó que la cirrosis y la activación de las células estelares no cambiaron. Sin embargo, a la segunda semana se experimentó una resolución acelerada de la cirrosis. Es importante señalar que la cantidad de fibrosis se midió mediante escaneo morfométrico. Los resultados sugieren que la capilarización precede a la fibrosis hepática y puede ser permisiva para ésta. Los hallazgos sugieren que las células endoteliales del sinusoides hepático son las reguladoras de la fibrosis.

Existe un número elevado de evidencias que señalan que las células endoteliales sinusoidales, junto con las células de Kupffer, son los tipos principales de "barrenderos"; las células sinusoidales tienen un papel más importante cuando se trata de macromoléculas y coloides. Algunos autores consideran además que las células sinusoidales transportan moléculas de histocompatibilidad clase II y presentan antígenos para generar tolerancia inmunitaria hepática.

Los inflammasomas son complejos multiproteicos citosólicos que se constituyen en respuesta a estímulos infecciosos; además, controlan la actividad de caspasa 1, que a su vez es esencial para la maduración y liberación de las citocinas de la familia beta de las IL-1. Se ha postulado que la familia de los receptores NLR (dominios de receptores fijadores de nucleótidos) funciona como moléculas intracelulares de reconocimiento de agentes patógenos. Se han descrito varios miembros de la familia NLR, entre ellos el denominado NALP-3 que ejerce una función central en la activación de caspasa 1 en respuesta a la estimulación de los TLR, combinado con una efusión de potasio. Se ha demostrado que los macrófagos deficientes en NALP3 estimulados con agonistas de los receptores de TLR + ATP, nigericina o maioxitina no secretan Il-1 β , alteración que ocurre a nivel de la activación de la caspasa 1.

Timea y colaboradores del Departamento de Medicina de la Escuela Worcester de la Universidad de Massachusetts² presentaron su trabajo

sobre la activación del inflammasoma e IL2 en ratones con esteatohepatitis no alcohólica (NASH) y mostraron que estos sucesos dependen de MyD88, un gen primario de la respuesta de diferenciación mielóide que funciona como una proteína universal del adaptador, utilizado por todos los TLR (con excepción del TLR 3) para activar el factor de transcripción Nfκ B, y que se amplifican por ligandos del TLR 9. En este trabajo, los autores produjeron esteatohepatitis en ratones mediante la administración de una dieta deficiente en colina y metionina y señalaron que el MyD88 es la molécula adaptadora y parcialmente protectora en la producción de NASH, causante de la sobrerregulación del inflammasoma hepático. La activación del TLR 9 exacerbó los efectos de la dieta y se acompañó de niveles elevados de IL-1 y TNF. Este trabajo abre nuevas vías de exploración sobre mecanismos de daño hepático en NASH, en particular en lo que se refiere a los mecanismos de inflamación que pueden tener un papel importante en el desarrollo y persistencia del daño hepático.

Si se considera que la angiogénesis tiene una función muy importante en el desarrollo de la hipertensión portal, Reiberg y colaboradores del Departamento de Gastroenterología y Hepatología de la Universidad de Viena, en Austria,³ decidieron estudiar los efectos del sorafenib en la neovascularización intrahepática y la formación de los vasos colaterales portales. El sorafenib, además de actuar sobre células tumorales, se ha demostrado que tiene efectos sobre las células estromales. Es un bloqueador de receptores de cinasas que actúa sobre la hemodinamia esplácnica, que bloquea en el hígado a los receptores del factor transformador de crecimiento B (TGF B). Estos investigadores estudiaron ratas que recibieron sorafenib (10 mg/kg/día por siete días) y las compararon con ratas que recibieron placebo. Se estudiaron los animales desde el primer día de la ligadura del conducto biliar u operación simulada. Se cuantificó la presión arterial media, la presión portal (PP) y el flujo de la arteria mesentérica superior (SMABF). El flujo de las colaterales portosistémicas se evaluó con microesferas radiactivas. Se usó la técnica *Western Blot* para determinar la expresión proteica esplácnica de CD31, actina alfa de músculo liso, fosfocinasa reguladora extracelular, factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factor de

crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de necrosis tumoral (TNF- α) y sintetasa de óxido nítrico endotelial (eNOS). La expresión de genes se realizó por PCR de tiempo real. La PP, SMABF y el flujo de las colaterales portosistémicas estuvieron significativamente más elevadas en las ratas con ligadura del conducto biliar, que en las ratas con operación simulada. La presión arterial media y la frecuencia cardiaca fueron similares en ambos grupos. El tratamiento con sorafenib resultó en un descenso significativo de PP ($p < 0.001$) y SMABF ($p < 0.05$). El aumento de la expresión proteica de CD31, alfa SMA, fosfocinasa reguladora extracelular, VEGF, PDGF, TNF- α y eNOS en las ratas con ligadura de conducto biliar disminuyó con el tratamiento de sorafenib. Éste, además, redujo los niveles de TNF- α , del receptor 2 de VEGF, receptor 1 de VEGF, TGF- β , ciclooxigenasa 1 y la expresión de varios genes que participan en las vías de proliferación celular, fibrogénesis, remodelación tisular y angiogénesis. Los resultados sugieren que los efectos antiangiogénicos, antiproliferativos y antiinflamatorios del sorafenib pueden tener efecto sobre el desarrollo de la fibrosis hepática. Sin embargo, su uso crónico en pacientes cirróticos depende de la tolerabilidad y los autores sugieren la necesidad de explorar el uso de dosis menores.

El sobre-crecimiento bacteriano intestinal es un hallazgo común en personas con enfermedad hepática por alcohol. Se ha documentado en animales con enfermedad hepática por alcohol la existencia de disbiosis intestinal. El propósito de Yan y colaboradores de la Universidad de California en San Diego y Los Ángeles, del *Instituto Craig Venter* en Rockville y la Universidad Charite en Berlín, Alemania,⁴ fue estudiar la presencia de translocación bacteriana a partir del microbioma entérico. Para ello cuantificaron los niveles séricos de LPS, tomaron hemocultivos y cultivos aeróbicos y anaeróbicos en ratones e identificaron un aumento de bacteroides, verrucimicrobia y reducción de firmicutes (*Chlostridia*), hallazgos opuestos a lo observado en ratas obesas (OB/OB). La administración de alcohol se acompañó de una inhibición de la expresión génica de moléculas antimicrobianas Reg3b y Reg3g, que contribuyeron a la disbiosis entérica. Estos resultados señalan una función importante de la motilidad intestinal en alcohólicos.

Referencias

1. Xie G, Kanel GC, DeLeve LD. cGMP Signaling regulates liver sinusoidal endothelial cell (SEC) phenotype and accelerates reversal of cirrhosis. Sesión plenaria presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA. USA. 1.
2. Csak T, Ganz M, Dolganiuc A, et al. IL-1 β and Inflammasome activation in non-alcoholic steatohepatitis is myD88-dependent and amplified by TLR9 ligands in mice. Sesión plenaria presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA. USA. 2.
3. Reiberg T, Angermayr B, Schwabl P, et al. Sorafenib attenuates the portal hypertensive syndrome in partial portal vein ligated rats. Session research highlights: advances in hepatology: the year in review. En DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA. USA.
4. Yan AW, Brandl J, Torralba M, et al. Downregulation of anti-microbial proteins regenerating islet-derived 3 beta (Reg3b) and gamma (Reg3g) contributes to enteric dysbiosis in alcoholic liver. Sesión plenaria presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans, LA. USA. 3.