

## Fibrosis hepática

Dr. David Kershenobich\*, Dr. Rafael Núñez\*

\* Unidad de Medicina Experimental. Laboratorio HIPAM. Facultad de Medicina, UNAM. Hospital General de México, México, D.F.

Los avances más significativos en la fisiopatología de la fibrosis hepática que se presentaron en la DDW 2006 fueron:

**S1595. Imbalance between angiotensin II type 1 and 2 receptor signals is a key factor in pathogenesis of liver fibrosis: A novel target for therapeutic strategy of fibrotic liver diseases in metabolic syndrome.** *S. Tazuma; H. Hyogo; K. Kanno; Y. Nabeshima; T. Kobuke; D. Komichi; M. Nonaka; M. Inoue; K. Iwamoto; T. Ishitobi; T. Ajima; D. Miki; K. Chayama*

La angiotensina II (AGII) participa en la reparación hepática a través de proliferación de miofibroblastos, infiltración de células inflamatorias y síntesis de colágena. Las células estelares activadas secretan AGII. El objetivo del trabajo fue estudiar el balance de los receptores AT1 y AT2 en la fibrogénesis, utilizando ratones KO para cada receptor, se administró CCl<sub>4</sub>/4 sem. Se cuantificó el RNAm de AT1, AT2 y TGF-β1. En los ratones KO AT1 no se observó fibrosis, los ratones KO AT2 mostraron fibrosis hepática. Los KO AT1 no tenían α actina, pero sí los ratones KO AT2. Los resultados sugieren que la señal AT1 es fibrogénica y/o citotóxica y que la señal AT2 es antifibrogénica y/o citoprotectora. El balance AT1-AT2 es un blanco para el tratamiento de la fibrosis hepática.

**S1596. Keratin mutation predisposes to thioacetamide- but not CCl<sub>4</sub>-induced mouse liver fibrosis** *P. Strnad; Q. Zhou; N. Ku; M. B. Omary*

Las keratinas, proteínas fibrosas estructurales de alta resistencia e insolubles protegen al hígado de insultos. Las mutaciones en keratinas 8 y 18 (K8/K18) se asocian con daño hepático crónico (*Gastroenterology* 2005; 129: 885) y progresión de la fibrosis en hepatitis C (*Hepatology* 2006; 43: 1354). Con el fin de obtener evidencia de que estas mutaciones predisponen a fibrosis hepática, se trataron con CCl<sub>4</sub> o tioacetamida ratones silves-

tres que expresan K-18 y ratones que sobre-expresan la mutación Arg 89 a Cys (Ratones R89C). La tioacetamida produjo fibrosis severa en ratones R89C, demostrado por histología y aumento del RNAm de colágena, TIMP1, MMP2 y MMP13. Estas diferencias no se observaron con CCl<sub>4</sub>. Los resultados corroboran que la mutación K-18 participa en el desarrollo de fibrosis hepática.

**S1597. Gc-globulin concentrations modify the profibrogenic effect of at-risk haplotypes on serum activities of complement factor C5** *O. Gressner; U. Meier; H. E. Wasmuth; J. Koehl; T. Sauerbruch; F. Lammert*

El gen Hc que codifica para el factor de complemento C5 participa en el proceso de fibrogénesis hepática (*Nat Genet* 2005; 37: 835), existe una asociación entre el polimorfismo (htANPs) de este gen con niveles séricos elevados de C5 y fibrosis en pacientes con hepatitis C, pero no se ha encontrado una relación con la actividad sérica de C5. En este trabajo se investiga la globulina Gc (proteína fijadora de vitamina D que está disminuida en presencia de daño orgánico severo, y que participa en la depuración en la circulación de la actina procoagulante después de la necrosis celular y daño tisular) como cofactor en la regulación de la actividad sérica del C5. Se midieron los niveles de globulina Gc y su correlación con las concentraciones totales y la actividad de C5 en 101 probandos sanos (21-74 años). El C5 se elevó ( $p < 0.05$ ) en portadores de cuando menos un alelo de riesgo rs17611 del htSNPC5 y disminuyó en los portadores del alelo protector rs2300929 Gc. La actividad de C5 correlacionó directamente con las concentraciones de la globulina Gc ( $R = 0.24$ ,  $p < 0.05$ ). No hubo correlación entre los niveles totales de globulina C y los niveles totales de C5. Se concluye que las variaciones genéticas de C5 y de la globulina Gc determinan las actividades séricas de C5 en humanos. La globulina Gc puede ser crítica en la regulación proinflamatoria y profibrogénica de C5 para la progresión de la fibrosis hepática.

**142. Hepatic stellate cell production of resistin modulates liver insulin sensitivity** *L. Long; Y. Qi; J. K. Sicklick; S. S. Choi; L. Yang; A. Diehl.*

La resistina es una adipocitocina inflamatoria que inhibe la señalización de la insulina en cultivos de adipocitos y de hepatocitos y está elevada en la DM y en el síndrome metabólico. El KO de resistina en ratones revierte la resistencia a la insulina. Los autores hipotetizan que la producción de resistina por las células estelares modula la resistencia a la insulina en el hepatocito. Evaluaron la expresión de resistina en células estelares de ratones, en una línea de células estelares clonadas de ratas, en hepatocitos de ratones y en hepatocitos tratados con resistina recombinante, midieron además la localización nuclear de NF- $\kappa$ B p65 (regulada por resistina), la expresión del RNA m de citocinas que son reguladas por NF- $\kappa$ B TNF alfa e IL 6 (que bloquean la señalización de la insulina en hepatocitos) y la carboxiquinasa de fosfoenolpiruvato (PEPCK), aumentada en la resistencia a la insulina en los hepatocitos. Tanto las células estelares primarias como la línea de células estelares expresaron el RNAm de resistina, lo que no sucedió en hepatocitos. Los niveles del RNAm de resistina > 10 veces cuando las células estelares estaban quiescentes y el medio condicionado mostró acumulación de la resistina. Al tratar hepatocitos con resistina recombinante hubo aumento en TNF alfa, IL-6 y PEPCK. En hepatocitos tratados con resistina, la localización nuclear de NF- $\kappa$ B p65 > 2-3 veces y la expresión de TNF alfa, IL-6 y PEPCK 2-6 veces ( $p < 0.05$ ). En cocultivos de 24 horas de células estelares que expresan resistina y hepatocitos, se observaron resultados similares. En macrófagos tratados con resistina se observó > de 5 y 10 veces de las concentraciones de TNF alfa y e IL-6 ( $p < 0.5$ ). Con-

cluyen que la resistina producida por células estelares induce una señalización en la respuesta inflamatoria y sobre-regula la expresión de genes gluconeogénicos en hepatocitos. La producción de resistina por las células estelares influencia en forma significativa la sensibilidad hepática a la insulina.

**144. S-adenosylhomocysteine (SAH) may sensitize to TNF-induced liver injury in alcoholic liver disease patients with impaired mitochondrial methionine metabolism** *R. Khan; J. Goldstein; S. Barve; C. McClain; D. Hill*

La disminución en el metabolismo de la metionina en pacientes con daño hepático por alcohol y disfunción mitocondrial se asocia con mal pronóstico. La S-adenosilhomocistinemia (SAH), producto de la metionina en la vía de transulfuración, es un inhibidor competitivo de la mayoría de metiltransferasas. Estudios *in vitro* y en animales han demostrado que niveles elevados de SAH, disminuidos de S-adenosilmetionina (SAME) y una relación SAME/SAH baja sensibilizan a los hepatocitos a la lesión por TNF en presencia del alcohol. Se midió SAH, SAME y la relación SAME/SAH en pacientes con daño hepático por alcohol ( $n = 5$ ) y sujetos sanos ( $n = 10$ ), utilizando una prueba de aliento con  $^{13}\text{C}$ -metionina. Los pacientes con enfermedad hepática por alcohol exhalaban menos  $^{13}\text{CO}_2$  (disminución en el metabolismo de metionina) y mostraron niveles mayores de SAH y menores de SAME en relación con SAME/SAH disminuida. Concluyen que los pacientes con enfermedad hepática por alcohol y disminución en el metabolismo de la metionina, tendrán elevación de SAH, disminución de SAME y disminución de la relación SAME/SAH, lo que puede sensibilizarlos al daño hepático por TNF en el escenario de alcoholismo.