



REVISTA DE  
GASTROENTEROLOGÍA  
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



LO MEJOR DE...

## Lo mejor de la AASLD en 2014

D. Kershenobich

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Recibido el 1 de junio de 2015; aceptado el 10 de junio de 2015

En la sesión plenaria básica de la AASLD se presentaron varios trabajos que menciono a continuación. Un aspecto central en el desarrollo de nuevos medicamentos para enfermedades hepáticas son las divergencias que se observan entre los resultados en animales de experimentación con aquellos que ocurren en estudios clínicos. Por esta razón se hace necesario el desarrollo de modelos *in vitro* de organoides humanos que permitan capturar la complejidad de su contraparte *in vivo* para desarrollar tratamientos con base en un mejor entendimiento de la fisiología en humanos. Con este objetivo, Mohammad Ebrzakhkhani y cols., de los Departamentos de Ingeniería Biomédica y del Centro de Biología Sintética del MIT en Cambridge, Mass., utilizaron técnicas de ingeniería genética y mecanismos de interacciones heterotópicas controlados entre células para generar organoides hepáticos humanos. Emplearon células hepáticas maduras de adulto (hepatocitos y células de Kupffer) para producir tejido hepático, en una micro-escala de 3D formando un andamio de aproximadamente 300  $\mu\text{m}$  de espesor junto con un instrumento que permitió la perfusión programada de componentes semifisiológicos. Los resultados que obtuvieron fue un tejido hepático inmunocompetente 3D con un gradiente de oxígeno relevante desde el punto de vista fisiológico a lo largo de todo el tejido. Esto se acompañó de una función hepática que permitió mantener y censar una adecuada respuesta inmune innata. A partir de estas observaciones los autores desarrollaron estructuras organoides hepáticas que contenían tanto células parenquimatosas como no parenquimatosas. Esto permitió la observación de

procesos de embriogénesis como parte de un sistema complejo que involucra la co-diferenciación de múltiples células progenitoras a través de interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular. Por métodos de ingeniería genética, los autores indujeron células madre pluripotentes (iPS) que permitieron co-diferenciar las iPSC en el desarrollo de tejidos complejos organoides. Con base en variaciones funcionales en los niveles de factores de transcripción, este modelo permitió la creación de eventos celulares que dieron inicio a un proceso similar a la gastrulación, organización y co-diferenciación de las tres capas germinales. Al cabo de 16 días se obtuvo tejido hepático vascularizado que contenía hepatoblastos, colangiocitos, endotelio hemogénico, células estelares y progenitoras hematopoyéticas. De esta manera los autores por vez primera obtuvieron tejido hepático a partir de iPSCs recapitulando procesos embrionarios morfogénicos, generando células estromales que se co-desarrollan con células parenquimatosas.<sup>1</sup>

Desde hace tiempo se conoce que la translocación de bacterias en la barrera intestinal es un fenómeno frecuente en pacientes con enfermedad hepática. Hay evidencia sugestiva de que la fibrosis experimental depende de la translocación bacteriana. Magdalena Mazagova de la Universidad de California en San Diego, en colaboración con investigadores de la Universidad de Carolina y del Instituto de Genómica de Novartis en San Diego, CA, así como investigadores del Sur de Carolina en Charleston SC, presentó un estudio diseñado para definir el papel de la microbiota intestinal en la fibrosis hepática. Con este fin se utilizaron ratones C57BL/6 libres

Autor de correspondencia: Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI. Tlalpan. C.P. 14080. México, D.F. Teléfono: 54870900 ext. 2100 y 2107. Correo electrónico: kesdhpa@yahoo.com (D. Kershenobich)

de gérmenes a los que se les produjo daño hepático mediante la administración de tioacetamida en el agua por 21 semanas. Pudieron observar que en las ratas libres de gérmenes había mayor fibrosis hepática, en comparación con ratones convencionales. Esta observación se hizo determinando colágena alfa 1 por técnica de PCR y cuantificando el área positiva por tinción de rojo sirio. Se observó mayor daño por estrés oxidativo y muerte celular, todo ello acompañado de un aumento de la activación de células estelares, mientras que los marcadores de inflamación no se incrementaron. Resultados similares se obtuvieron utilizando otro modelo de daño hepático por CCl4 y un modelo de ratones deficientes en Myd 88/trif, que no tienen el mecanismo de inmunidad innata y mimetizan una situación libre de bacterias. En hepatocitos aislados de estas últimas cepas se demostró una mayor muerte celular en respuesta al CCl4. En ambos modelos de ratones se demostró disminución de citocromo P 450, en particular en aquellos que metabolizan retinoides Cyp26a1. Éste es el primer estudio que describe un efecto benéfico de la microflora comensal para mantener la homeostasis hepática y suprimir la fibrosis hepática.<sup>2</sup>

La atresia de vías biliares es una enfermedad rápidamente progresiva fibro-inflamatoria y obliterante de los conductos biliares extrahepáticos que ocurre en 1 de 8,000 o 15,000 pacientes. Se ha sospechado que algún insulto ambiental como infección o exposición tóxica pueda combinarse con una predisposición genética. Los Drs. Waisbourd-Zinman y cols. de la Universidad de Filadelfia describen una planta específica en la que se aisló una toxina denominada bilitresona, cuya exposición resulta en atresia de vías biliares extrahepática en el modelo de "zebrafish". Demostraron además que el mecanismo de acción de esta toxina involucra miembros de la vía Notch y de las proteínas Sox en ganado vacuno.<sup>3</sup>

La Dra. Ana Lisa Berzigotti y cols. de los hospitales Clinic I y Vall d'Hebrón de Barcelona y los Hospitales Universitario Ramón y Cajal, Puerta de Hierro y Universitario de la Paz de Madrid, España, presentaron un trabajo cuyo antecedente es el hecho de que la obesidad aumenta el riesgo de descompensación en cirróticos compensados, probablemente por aumento de la presión portal. Su hipótesis de trabajo es que la pérdida de peso podría reducir la presión portal en pacientes cirróticos obesos. Se trató de un estudio piloto, prospectivo, multicéntrico que incluyó a 60 pacientes, de los cuales 50 completaron el estudio. La intervención fue por un periodo de 16 semanas y consistió en una dieta hipocalórica supervisada por nutriólogos + 60 min por semana de actividad física supervisada. Los pacientes cirróticos tenían HVPG  $\geq 6$  mm de Hg "con o sin" várices esofágicas que estuvieran recibiendo o no beta-bloqueadores selectivos. La cirrosis hepática fue de diversas etiologías (36% viral, 38% alcohólicas y 26% NASH). El índice de masa corporal promedio fue de  $33.3 \pm 3.2$ , 72% de los enfermos era Child A y 30% tenía historia de hemorragia variceal pero al momento del estudio estaban compensados. Como resultado de la intervención, la pérdida de peso promedio fue de  $5.0 \pm 4.0$  kg, que se asoció con una disminución en el perímetro de la circunferencia abdominal. El HVPG disminuyó de  $13.9 \pm 5.6$  a  $12.3 \pm 5.2$  mm Hg ( $p < 0.0001$ ). El promedio de reducción

fue de -10.7%. En cuatro pacientes el HVPG disminuyó debajo de 10 mm Hg, todos ellos con reducción  $> 5\%$ . Todos estos resultados fueron independientes de la etiología de la cirrosis. Ningún paciente se descompensó durante el estudio. La pérdida de peso se mantuvo después de 6 meses. Con estos resultados los autores concluyen que en pacientes obesos con cirrosis e hipertensión portal, una dieta y ejercicio moderado por 16 semanas son seguros y que en aproximadamente 40% de estos pacientes la HVPG disminuye más de 10%. Estas observaciones sugieren la utilidad de la reducción de peso en estos pacientes.<sup>4</sup>

El Dr. Bajaj y cols., de Richmond, VA, en colaboración con la Universidad Mazón de Manassas, VA, presentaron un trabajo orientado a evaluar el microbioma oral de pacientes con cirrosis hepática y compararlo con el microbioma intestinal. Estudiaron a 103 pacientes cirróticos (55 años en promedio, MELD 11, 46% por virus C y 42% con encefalopatía hepática) y 31 individuos controles. De todos ellos se obtuvo una muestra de heces y de saliva. Se realizó el análisis de microbioma en el mismo día, pirosecuenciando 16S rRNA en ambas muestras. No se observaron diferencias entre ambas poblaciones. La familia más abundante fue Streptococaceae. Con la progresión de la enfermedad y el desarrollo de la encefalopatía hepática se observó un aumento de enterobacterias, fusobacterias y enterococos, tanto en saliva como en heces, asociado con una disminución de la flora bacteriana comensal autóctona. El análisis del microbioma oral podría ser una alternativa más fácil que analizar la disbiosis del excremento en cirróticos.<sup>5</sup>

## Financiamiento

El autor no recibió financiamiento para la elaboración de este trabajo.

## Conflicto de intereses

El autor no tiene ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Ebrahimkhani MR, Guye P, Kipniss N, Engineering in vitro human hepatic organoids. *Hepatology* 60; 4(AASLD):249A.
2. Mazagova M, Wang L, Andrew T, et al. Commensal microbiota is hepatoprotective and suppresses liver fibrosis in mice. *Hepatology* 60; 4(AASLD):251A.
3. Waisbourd-Zimman O, Dang C, Kyung A, et al. A novel toxin responsible for outbreaks of biliary atresia in livestock causes lumen obstruction in a cholangiocyte spheroid model. *Hepatology* 60; 4(AASLD):250A.
4. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, et al. Lifestyle intervention by a 16 week program of supervised diet and physical exercise ameliorates portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: the SportDiet Study. *Hepatology* 60; 4(AASLD):253A.
5. Bajaj JS, Betrapally N, Hylemon P, et al. Salivary microbiome shows dysbiosis comparable to stool microbiome in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Hepatology* 60; 4(AASLD):254A.