

Células estelares pancreáticas y pancreatitis crónica



Figura 1. Célula estelar pancreática quiescente de cultivo primario de rata. La fotografía se tomó a las 24 h de cultivo, directamente en la caja de cultivo con medio Iscoves (Microscopio invertido con aumento 200 X). Se observan las gotas de retinol en el citoplasma, por lo que la célula no se encuentra activada.



Figura 2. Célula estelar pancreática de cultivo primario de rata en proceso de activación. La fotografía se tomó a las 72 h de cultivo, directamente en la caja de cultivo con medio Iscoves (Microscopio invertido con aumento 200 X). Se observa que la morfología comienza a modificarse, todavía se pueden observar las gotas de retinol, por lo que la célula no se encuentra activada aunque los cambios indican que el proceso ya se ha iniciado.

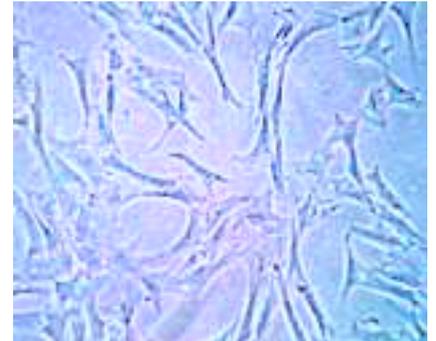


Figura 3. Células estelares pancreáticas activadas de cultivo primario de rata. La fotografía se tomó a los seis días de cultivo, directamente en la caja de cultivo con medio Iscoves (Microscopio invertido con aumento 100 X). Se observan las células que han perdido las gotas de retinol que presentaban en los fenotipos inactivos.

La fibrosis pancreática ha sido reconocida como un hallazgo característico de la pancreatitis crónica y del cáncer de páncreas desde tiempo atrás; sin embargo, es hasta hace poco que se ha progresado en el conocimiento a nivel celular y molecular de la fibrogénesis pancreática, a diferencia de lo que ha ocurrido en otros órganos. Un gran avance en la última década ha sido la identificación en el páncreas de unas células del tipo de los fibroblastos, similares a las células estelares hepáticas o células de Ito y que se han llamado células estelares pancreáticas (CEP). Las investigaciones posteriores han establecido cada vez con mayor certeza el papel protagonista de estas células en todos los escenarios de la fibrosis del páncreas.¹

Las CEP comprenden cerca de 4% de todas las células pancreáticas y tienen una distribución periácinar. Su origen embrionario aún no se ha establecido, recientemente se ha identificado un precursor multipotencial en el páncreas, que es capaz de generar líneas neurales y pancreáticas, incluyendo las CEP, lo que lleva a considerar que éstas comparten un progenitor común con las células acinares y ductales del páncreas. Pueden identificarse por la presencia de gotas de retinol (Figura 1) y de ciertas proteínas en el citoesqueleto, tales como desmina. En cultivo, tal como se ilustra con las figuras de

CEP obtenidas de rata en nuestro laboratorio, a los tres días se observan cambios fenotípicos (Figura 2), que seis días después las llevan a miofibroblastos (Figura 3), estos fibroblastos expresan alfa actina de músculo liso.²

Se han identificado diversos factores extracelulares que causan la activación y proliferación de CEP, y que aparecen en respuesta al daño de uno o varios compartimentos del tejido o de los diferentes tipos celulares inflamatorios o parenquimatosos pancreáticos. Este daño produce necrosis y/o apoptosis con la subsiguiente liberación de mediadores de inflamación, entre los que se encuentran las citocinas/factores de crecimiento. Además, el alcohol y sus metabolitos pueden por vía directa activar a las CEP, y ellas mismas también son capaces de sintetizar citocinas, lo que sugiere la existencia de un estímulo autocrino que podría perpetuar su activación una vez ésta se disparó por una señal inicial exógena. Los receptores activados de estos factores ejercen sus efectos sobre la expresión de genes blanco a través de cascadas de señales que regulan la actividad de un grupo característico de factores de transcripción.^{1,2} Recientemente se ha encontrado que las CEP aisladas de rata proliferan y se activan por presión en condiciones experimentales, efectos que pueden bloquearse con la inhibi-

ción de factores de transducción. Estos hallazgos sugieren que las CEP son sensibles a estímulos mecánicos como la mayor presión tisular pancreática y que ésta por sí sola puede hacerlas proliferar y diferenciar.³ Las células activadas (*Figura 3*) son una fuente de matriz extracelular, pero también de las enzimas que la degradan y de los inhibidores de dichas enzimas. Si bien el papel de las CEP activadas se ha establecido en los mecanismos de reparación y en fibrosis pancreática, la función fisiológica en su estado quiescente (*Figura 2*), de almacenamiento de vitamina A, es poco conocida. Se ha postulado que los ácidos retinoicos derivados de la vitamina A, a través de su unión con receptores nucleares, regulan la expresión génica y mantienen este fenotipo inactivo de la CEP, de tal forma que la pérdida de retinoides en el proceso de activación (*Figura 1*), más que un epifenómeno, es un prerrequisito esencial. Hasta ahora no ha podido establecerse si las CEP activadas regresan a su estado quiescente una vez concluida su función reparadora tisular, la evidencia actual sugiere que una vez activadas las CEP serán eliminadas por apoptosis con dicho fenotipo, la persistencia de células activadas o de estímulos activadores (p. ej. factores derivados de células inflamatorias o neoplásicas) en condiciones patológicas lleva a la fibrosis pancreática.^{1,2}

Existen formas de pancreatitis crónica en donde se encuentran representadas las diferentes vías de activación de las CEP que han sido estudiadas en modelos experimentales. Para ejemplificar esta correspondencia se puede seguir la clasificación de Marsella-Roma,⁴ que hace casi tres décadas, con base en trabajos epidemiológicos y morfológicos, definió y separó a la pancreatitis crónica en tres diferentes formas: calcificante, obstructiva e inflamatoria. En la primera se incluyen casos que pueden cursar con brotes de pancreatitis aguda como los hereditarios y los alcohólicos en donde puede ocurrir un daño repetido a nivel acinar, ductal y de tejido intersticial, sobre una base de inflamación parenquimatosa crónica. Esta condición lleva a la activación de CEP por varias vías simultáneas que incluyen liberación de mediadores inflamatorios de diversos tipos, además del efecto directo del alcohol y sus metabolitos y de la hipertensión tisular resultante de los tapones proteicos y/o litos intraductales, así como de los cambios inflamatorios.⁵ El resultado de estos factores que pueden ser sinérgicos, antagónicos o complementarios sería la persistencia de CEP activadas y el deterioro progresivo del páncreas, aun cuando se quite el factor etiológico.

En la pancreatitis crónica obstructiva hay incremento en la presión intraductal, con lesión de las células acina-

res que lleva a una fibrosis difusa, inter e intralobular. Cuando se reinstala el drenaje pancreático se produce mejoría anatómica y funcional. En la pancreatitis crónica inflamatoria que ahora se conoce como autoinmune y que ha sido definida con mayor precisión en la última década, hay un gran infiltrado inflamatorio con depósito de tejido fibroso que llega a formar pseudotumores, pero que no obstruye ni dilata el conducto pancreático. Los esteroides logran la remoción del tejido inflamatorio y fibroso del páncreas con franca mejoría y baja tasa de recidiva de la lesión.⁶ Es probable que en estas dos formas de pancreatitis sea más fácil “apagar” la activación de las CEP al quitar un factor estimulante claramente identificado y/o el tiempo en que se diagnostica la lesión permite una ventana de oportunidad para que la maniobra terapéutica que quita el factor causal, obstrucción o inflamación, sea capaz de detener el proceso fibrótico. En el caso de las pancreatitis crónicas alcohólicas es difícil de inhibir todos los factores involucrados en la activación de las CEP y en general la enfermedad se reconoce cuando ya tiene varios años de establecido el daño pancreático, cuando ya se dio un “interruptor” no reversible de activación de las CEP. Hasta ahora se han encontrado diferencias en la localización de la fibrosis de acuerdo con la etiología y sitio de mayor daño pancreático en las pancreatitis, p. ej. periductal en las hereditarias y autoinmunes, interlobular en la alcohólica⁷ y también en el tipo de colágena depositada, p. ej. depósito de colágena de tipos III y IV es diferente entre la forma alcohólica y la autoinmune;⁸ sin embargo, no puede establecerse una relación entre estos hallazgos y la reversibilidad potencial de la fibrosis. De acuerdo con los conocimientos actuales, las medidas terapéuticas podrían dirigirse a controlar las vías intracelulares de proliferación y activación, a inducir la apoptosis de las CEP activadas y a remover la nueva matriz extracelular formada para reemplazar al infiltrado inflamatorio.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los profesores Minoti V. Apte y Jeremy S. Wilson de la Universidad “New South Wales”, Sydney, Australia, por entrenar a la Dra. Mariana Santiago en el aislamiento y cultivo de las células estelares pancreáticas.

Dr. Guillermo Robles-Díaz
Dra. Mariana Santiago

Laboratorio de Páncreas. HIPAM
Departamento de Medicina Experimental

Facultad de Medicina. UNAM/Hospital General de México, D.F.

REFERENCIAS

1. Apte MV, Wilson JS. Mechanisms of pancreatic fibrosis. *Dig Dis* 2004; 22: 273-9.
2. Jaster R. Molecular regulation of pancreatic stellate cell function. *Molecular Cancer* 2004; 3: 26-33.
3. Watanabe S, Nagashio Y, Asaumi H, Nomiyama Y, Taguchi M, Tashiro M, Kihara Y, Nakamura H, Otsuki M. Pressure activates rat pancreatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287: G1175-G1181.
4. Sarles H, Adler G, Dani R, et al. Classification of pancreatitis and definition of pancreatic diseases. *Digestion* 1989; 43: 234-6.
5. Gorelick FS, Robles-Diaz G. Alcohol and pancreatitis. Pathogenesis of chronic pancreatitis: Current state and trends. In: Buchler MW, Friess H, Uhl W, Malfertheiner P (eds.). *Chronic pancreatitis. Novel concepts in biology and therapy*. Oxford, UK: Blackwell Publishing; 2002, p. 85-100.
6. Pezzilli R. New insights into the pathology and treatment of autoimmune pancreatitis. *JOP* 2005; 6: 197-9.
7. Klöppel G, Detlefsen S, Feyerabend B. Fibrosis of the pancreas: the initial tissue damage and the resulting pattern. *Virchows Arch* 2004; 445: 1-8.
8. Song MH, Kim MH, Jang SJ, Lee SK, Lee SS, Han H, Seo DW, Min YI, Song DE, Yu E. Comparison of histology and extracellular matrix between autoimmune and alcoholic chronic pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30: 272-8.