

NOTA DE PRENSA

Investigación publicada en Hepatology

Descubren que las 'células asesinas' contribuyen a provocar la hepatitis

- *Un grupo de investigadores del Centro de Investigación Biogune, liderado por la Dra. Naiara Beraza, ha descubierto que las 'células asesinas naturales', o células NK, juegan un papel fundamental en la inflamación del hígado durante la etapa temprana de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), un estadio crítico previo al desarrollo de la cirrosis y del hepatocarcinoma.*
- *El estudio, publicado recientemente en Hepatology, subraya el potencial terapéutico de la inactivación de las células NK y la inhibición de la expresión de los TRAIL (TNF relacionados con el ligando inductor de la apoptosis) con el fin de contrarrestar la evolución de la EHNA.*

(Bilbao, 5 de junio de 2012) - La obesidad, considerada actualmente como una epidemia en los países occidentales, está íntimamente relacionada con la esteatosis (acumulación de grasa en el hígado), la cual puede considerarse una condición benigna en los pacientes y podría hacerse crónica de por vida. Sin embargo, la esteatosis puede derivar en esteatohepatitis, o lo que es lo mismo, la inflamación crónica del hígado. Esta condición tiene unas consecuencias muy perjudiciales para el hígado y se considera un punto de no retorno hacia la progresión de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

La inflamación puede derivar en fibrogénesis, cirrosis y, finalmente, en carcinoma hepatocelular (CHC), que es la tercera causa de mortalidad en pacientes con cáncer. En consecuencia, es de vital importancia identificar los mecanismos moleculares que provocan la inflamación crónica dentro de la evolución de la EHNA y encontrar nuevas dianas moleculares para el diagnóstico temprano y el tratamiento de la enfermedad.

El equipo de investigación liderado por la Dra. Naiara Beraza, ha realizado un estudio en el laboratorio de la Unidad de Metabolómica de Biogune, dirigido por la Dra. Maria Luz Martínez Chantar, que demuestra el papel de las 'células asesinas naturales', o células NK, como principales inductoras de la inflamación en las etapas tempranas durante el desarrollo de la EHNA. Además,

han comprobado que el TRAIL (ligando inductor de la apoptosis relacionado con TNF) tiene una influencia notable en el papel perjudicial de las células NK.

El estudio ha sido publicado en la revista "Hepatology" y desvela un nuevo mecanismo según el cual las células NK productoras de TRAIL fomentan la inflamación en los hígados esteatóticos de ratones deficientes en la enzima glicina-N-metil-transferasa (GNMT). La S-adenosilmetionina (SAME) es el principal donante de grupos metilo del organismo, y la GNMT es la enzima que la cataboliza. Resulta interesante que los pacientes con cirrosis presentan una baja expresión de la GNMT, cuya presencia es inexistente en el CHC.

“El TRAIL es una herramienta terapéutica reconocida para el tratamiento de varios tipos de tumores en pacientes ya que esta citoquina, producida por las células NK, destruye únicamente células transformadas o infectadas por virus. Sin embargo, nuestro estudio destaca el efecto perjudicial de la activación de las células NK y de la producción de TRAIL en hígados esteatóticos, ya que se promueve la muerte celular en hepatocitos lo que conlleva una inflamación crónica; la condición patogénica que precede a la cirrosis y al desarrollo de CHC”, afirma la Dra. Beraza.

“Además, el estudio demuestra que los hepatocitos deficientes en GNMT, que acumulan lípidos, expresan activamente ligandos de células NK, lo que hace que dichos hepatocitos sean catalogados como dañados o transformados y, por ende, se promueva su muerte mediante mecanismos mediados a través de TRAIL”, concluye Beraza.

➤ **Un proceso complejo**

La patogénesis de la EHNA se basa en un proceso complejo que integra varias actividades celulares tales como acumulación de lípidos, apoptosis, inflamación, fibrogénesis y tumorigénesis, entre otras. Una parte importante de la patogénesis de la EHNA implica una proliferación bacteriana anormal y la permeabilización del intestino, lo que expone al hígado a una mayor cantidad de endotoxina.

“Los macrófagos se describen habitualmente como el principal compartimento celular capaz de contrarrestar los daños hepáticos provocados por las endotoxinas”, indica la Dra. Beraza. “Curiosamente, hemos encontrado que la deficiencia en GNMT sensibiliza al hígado frente al daño hepático provocado por las endotoxinas, y que este daño se debe a las células NK que expresan TRAIL mientras que parece que el papel de los macrófagos en el proceso resulta menos relevante. En este sentido, hemos comprobado que la inactivación de las células NK y/o la ausencia de TRAIL protege al hígado frente a infecciones bacterianas en las etapas tempranas de la esteatosis hepática”.

En resumen, el estudio del grupo de investigación liderado por la Dra. Beraza define el papel fundamental de las células NK productoras de TRAIL durante el desarrollo del daño hepático en ausencia de GNMT y señala a este compartimento celular como el potencial mediador de la enfermedad crónica al comienzo del desarrollo de la EHNA. Además, los resultados destacan el potencial terapéutico de la detección temprana de la activación de células NK y posterior bloqueo de la producción de TRAIL y de la actividad de estas células inmunológicas para contrarrestar la inflamación hepática durante la esteatosis. *“Nuestro trabajo aporta nuevas evidencias sobre la importancia del sistema inmunitario innato en la biología del hígado y sobre el papel fundamental de las células NK en la patogénesis de la EHNA”, concluye la Dra. Beraza.*

Referencias bibliográficas del estudio:

- *Inhibition of NK cells protects the liver against acute injury in the absence of GNMT.*

Gomez-Santos L, Luka Z, Wagner C, Fernandez-Alvarez S, Lu SC, Mato JM, Martinez-Chantar ML, Beraza N. Hepatology. 5 de marzo de 2012. [publicación electrónica previa a impresión]