

# Identificado un mecanismo causal de la cirrosis hepática

La cirrosis hepática es una enfermedad mortal ampliamente desconocida en gran parte por la falta de un modelo animal para estudiarla. Ahora, un equipo científico ha creado el primer ratón genéticamente modificado que desarrolla cirrosis hepática equiparable a la humana y ha identificado sus mecanismos moleculares.

Los responsables del trabajo, publicado en la revista *Journal of Hepatology*, son científicos del Grupo de Factores de Crecimiento, Nutrientes y Cáncer del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas de España (CNIO), liderado por Nabil Djouder, para quien conocer estos mecanismos moleculares ayudará a entender cómo la cirrosis hepática progresa a cáncer de hígado.

En la cirrosis el hígado se endurece y se vuelve fibrótico, como tejido cicatrizado, lo que se debe a la activación de un tipo de células llamadas fibroblastos, explica el CNIO español en una nota de prensa.

El nuevo trabajo explica cómo estas células entran en juego: cuando las células predominantes del hígado, los hepatocitos, no producen una proteína llamada MCRS1, los ácidos biliares –productos del hígado y componentes de la bilis– se acumulan en el hígado y activan los fibroblastos, que acaban produciendo la fibrosis.

Este primer modelo animal que ahora se describe se obtuvo de forma no buscada. El grupo del CNIO lleva casi una década estudiando la proteína MCRS1 y hace varios años descubrió su relación con el metabolismo y con varios tipos de cáncer.

Dado que el principal órgano responsable del metabolismo es el hígado, quisieron también analizar el papel de MCRS1 en las células hepáticas.

Las investigadoras Amanda Garrido y Eunjeong Kim, primeras firmantes del trabajo, crearon un ratón modificado genéticamente de forma que sus hepatocitos no expresaran MCRS1, y observaron que desarrollaba alteraciones equivalentes a la cirrosis hepática humana.

«Fue una sorpresa», detalla Djouder, que abrió «una oportunidad para estudiar los mecanismos moleculares de la cirrosis y su

progresión a cáncer de hígado, e intentar así revertir la enfermedad».

«Entender por qué la falta de MCRS1 en los hepatocitos genera cirrosis ha supuesto desvelar un proceso hasta ahora desconocido como origen de la enfermedad, y abre la puerta al desarrollo de nuevas estrategias farmacológicas», resume por su parte Garrido.

Los investigadores constataron que la falta de MCRS1 en los hepatocitos altera el flujo de los ácidos biliares, y estos ácidos activan en los fibroblastos un receptor molecular, llamado FXR, que actúa como el interruptor que pone en marcha el proceso de la cirrosis.

«Esta cadena de eventos es central y universal en el desarrollo de la cirrosis hepática», señala Djouder, quien concluye: «actuar sobre esta vía tendría implicaciones importantes para el tratamiento de la cirrosis».

EFE