

Caracterización de los mecanismos de protección sistémica inducidos por el HGF en la colestasis experimental.

Bucio Ortiz Leticia, y Gómez Quiroz Luis E.
Medicina y Carcinogénesis Experimental, Área de Medicina Experimental y Traslacional. Depto. Cs. de la Salud, DCBS, UAM-Izt. Edif. E-303, Lab. Prov. 15 lebo@xanum.uam.mx

Transporte de bilis entre hepatocito y colangiocito por el canalículo biliar. Se indica transportadores participantes.

RESUMEN

La colestasis es un tipo de patología que puede derivar de un daño hepático. Se caracteriza por una alta producción de bilis o bien por alteraciones en su flujo a través del tracto biliar, ocasionados por mecanismos funcionales u obstructivos.

Al ser la colestasis una enfermedad común en patologías del hígado, es un problema que ha ido en aumento en la población mundial, de la cual se desconoce como es el mecanismo de daño, por lo tanto incrementando la tasa de mortalidad, así como un bajo tiempo de supervivencia ante terapias aplicadas, las cuales no han sido del todo efectivas.

Objetivo: Caracterizar el mecanismo de acción en un modelo de colestasis química, su interacción sistémica y el papel protector que desempeña el Factor de crecimiento hepático (HGF).

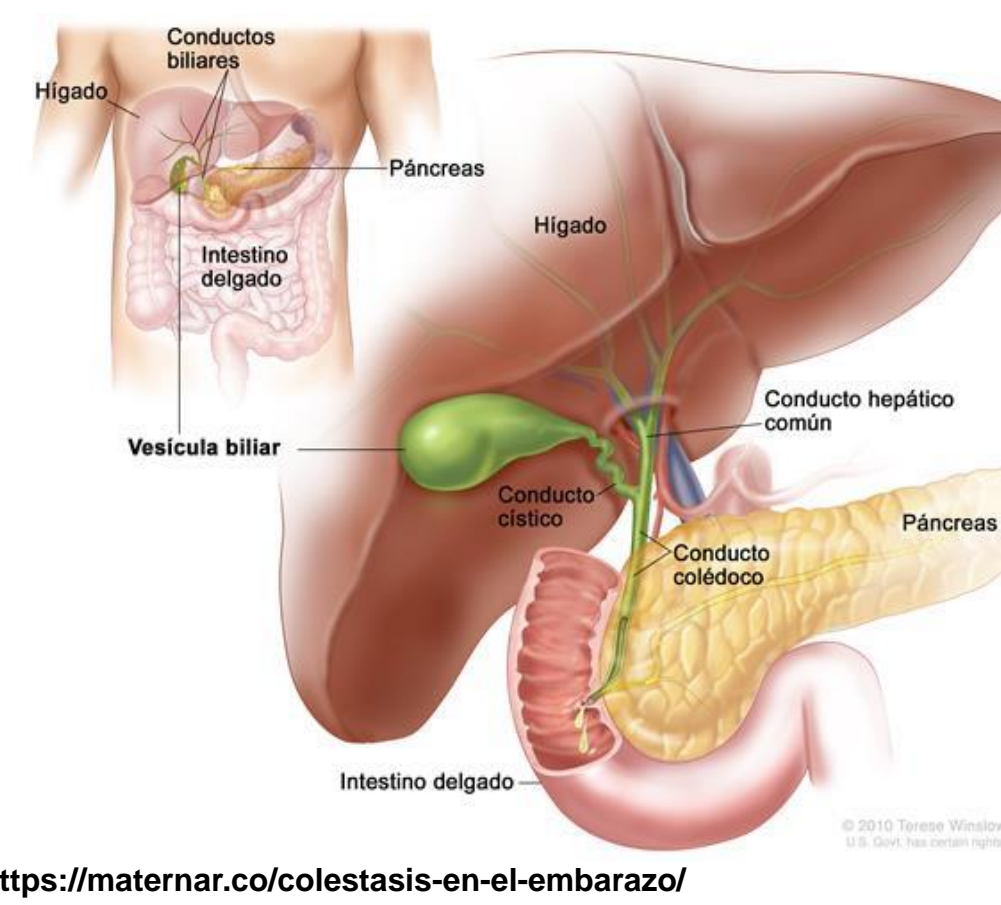
Metas: Caracterizar el mecanismo de acción que ocurre en un modelo de colestasis química inducida por el α -naftil isotiocianato (ANIT).

Establecer la relación entre un daño colestásico y daño sistémico (riñón, intestino delgado).

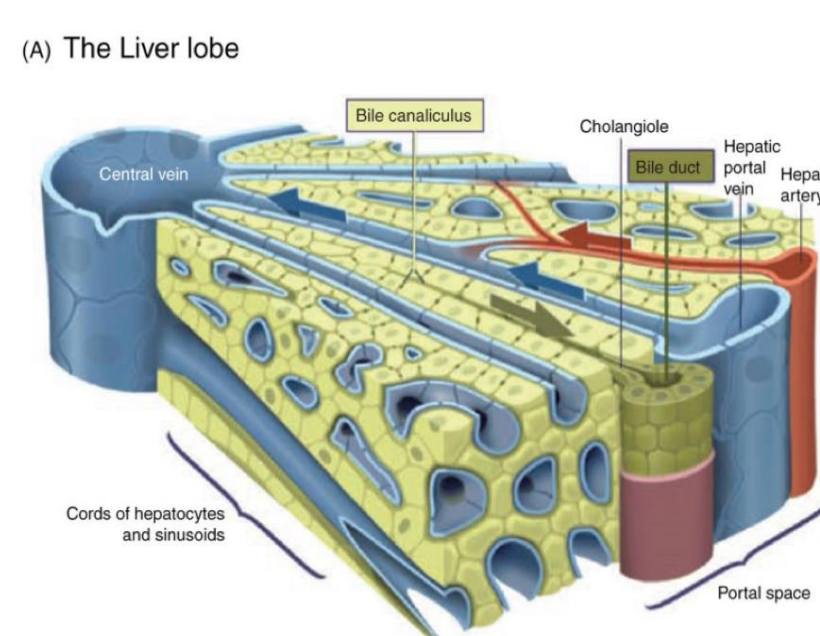
Determinar si el HGF ejerce un papel protector en el modelo de colestasis química, así como en el daño que se ejerció en riñón e hígado.

Métodos: Se emplearán ratones macho de la cepa CD-1, para obtener el modelo de colestasis química. De los ratones con colestasis así como de ratones control, se obtendrán muestras de: sangre, orina, hígado, riñón e intestino. Se realizarán pruebas: bioquímicas, histológicas, proteicas, de Biología molecular, etc.

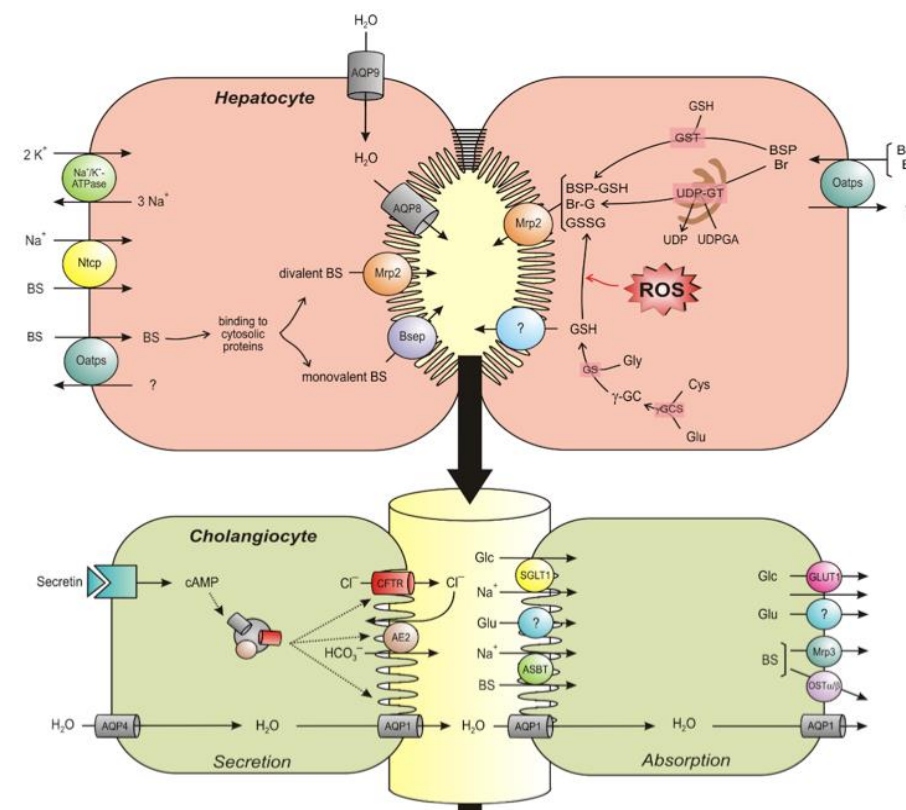
Se cuenta con la infraestructura adecuada para el desarrollo y cumplimiento del proyecto, del cual se puede dar a conocer a la población, el impacto de la enfermedad, sobre todo en edad productiva y la importancia que tiene el prevenir el daño. De aquí la importancia de establecer interacción con profesionistas de otras ramas: médicos, sociólogos, economistas, matemáticos, etc. con la finalidad de desarrollar proyectos en conjunto.



https://maternar.co/colestasis-en-el-embarazo/



Lobulillo hepático y sentido del flujo sanguíneo y biliar. Se muestra la triada o espacio portal formado por vena porta, arteria hepática y ducto biliar. Flujo sanguíneo (flecha azul) de espacio portal a la vena central y flujo de la bilis (flecha verde).
 Teyler, A., & Musch, A. (2013). Hepatocyte polarity. *Compr Physiol*, 3(1), 243-287. doi:10.1002/cphy.c120009



Transporte de bilis entre hepatocito y colangiocito por el canalículo biliar. Se indica transportadores participantes.

Roma, M. G., Crocenzi, F. A., & Mottino, A. D. (2008). Dynamic localization of hepatocellular transporters in health and disease. *World J Gastroenterol*, 14(44), 6796-6801.

Línea de Investigación: Mecanismos de daño y reparación de las enfermedades hepáticas, empleando desde modelos celulares *in vitro*, hasta preclínicos en animales y aproximaciones clínicas con pacientes.

OBJETIVO GENERAL

Caracterizar el efecto molecular y celular antiolestásico mediado por el HGF a nivel sistémico (hepático, renal, intestinal, etc) en un modelo de colestasis química para la identificación de genes con potencial regulatorio y de interés clínico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar y caracterizar el daño colestásico sistémico inducido por el ANIT en presencia o no del HGF.
- Identificar las rutas de señalización (potencialmente ERK1/2, o PKC-delta) que permiten la activación de los factores de transcripción Nrf2, NFkB, FXR, PXR mediado por el HGF en la colestasis sistémica inducida por ANIT.
- Evaluar el impacto a nivel de colangiocitos de la línea celular CCC-16, del ANIT y los efectos inducidos por el HGF.
- Determinar el efecto de HGF sobre la expresión, contenido y localización de los transportadores basolaterales especializados en el transporte de sales biliares y bilirrubinas, como MRP3, MRP4 y OST α/β , así como de MRP2, Bsep, entre otros; enzimas relacionadas con la homeostasis de glutatión (GGCL, GSHPx1-4, GST, etc.) y aquellas relacionadas con las uniones estrechas (ZO-1, ZO-2, beta catenina, etc.).
- Evaluar la capacidad del HGF/c-met para prevenir los cambios en la permeabilidad paracelular a nivel de uniones estrechas en hígado, páncreas y riñón.
- Evaluar los mecanismos por los cuales HGF previene la internalización endocítica de transportadores canalculares en colestasis sistémica.
- Determinar los cambios en el flujo y la permeabilidad biliar inducidos por el ANIT y restablecidos por el HGF.

METODOLOGÍA

Empleamos técnicas de:

- Observaciones anatómicas y microscópicas.
- Análisis bioquímico: enzimas como Transaminasas, fosfatasa alcalina, etc.
- Histológicas, tinciones (Hematoxilina/eosina)
- Western Blot para determinación de proteínas
- Ensayo de cambio en la corrida electroforética (EMSA), para ver interacciones entre proteínas y DNA o RNA
- qRT PCR, para determinar y cuantificar genes.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos hasta el momento nos han permitido conocer lo que ocurre a nivel bioquímico, fisiológico, y celular en la colestasis producida en un modelo químico. Así como también nos han permitido comprobar que el HGF ejerce un efecto protector, en este modelo.

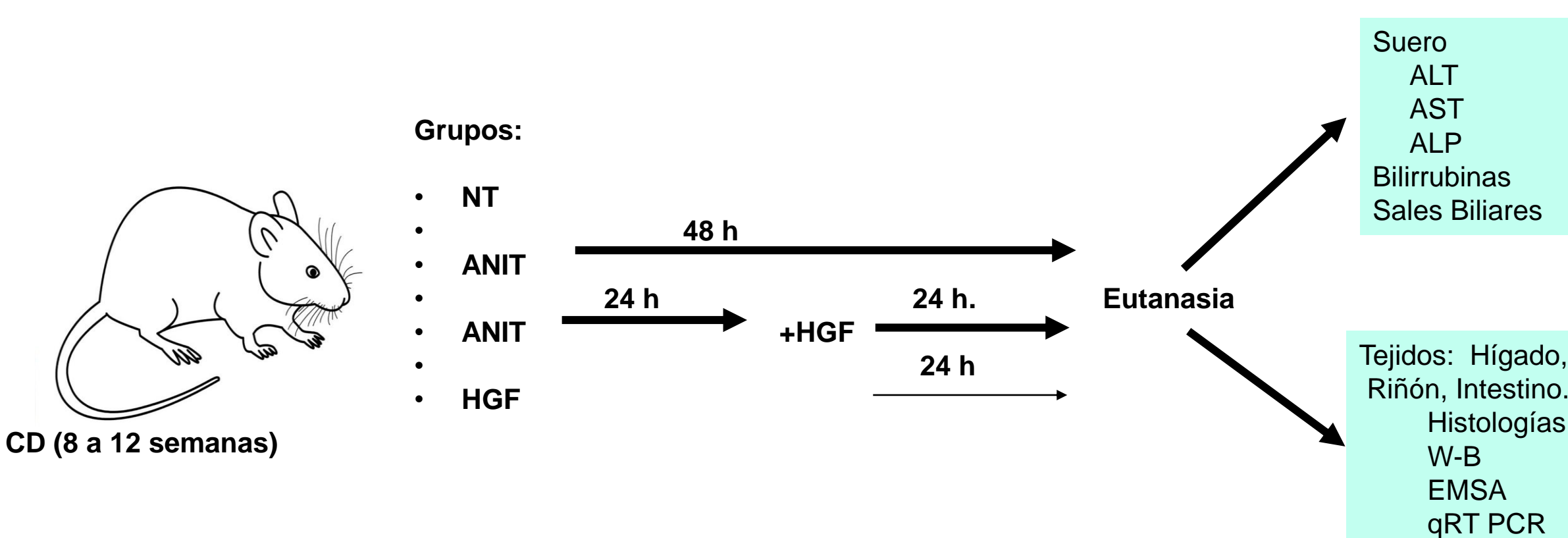
CONSIDERACIONES

El daño hepático es un proceso patológico, que puede progresar por diferentes estadios, desde: fibrosis, esteatosis, cirrosis hasta llegar a un cáncer hepatocelular. Es la causa de muerte a nivel mundial que ocupa el 3er. lugar, y la mayoría de casos desencadenan procesos colestásicos. En México, las enfermedades del hígado en 2019, ocuparon el 4º lugar de mortalidad con 39,955 defunciones (31.6%) y el 5º lugar entre la población en edad productiva, con 24,370 defunciones (28.99*), (Informe 2020-2021 de la Secretaría de Salud). Aunque el daño hepático puede desencadenar colestasis, no se tiene un registro adecuado de cuantos casos de colestasis existen en el país.

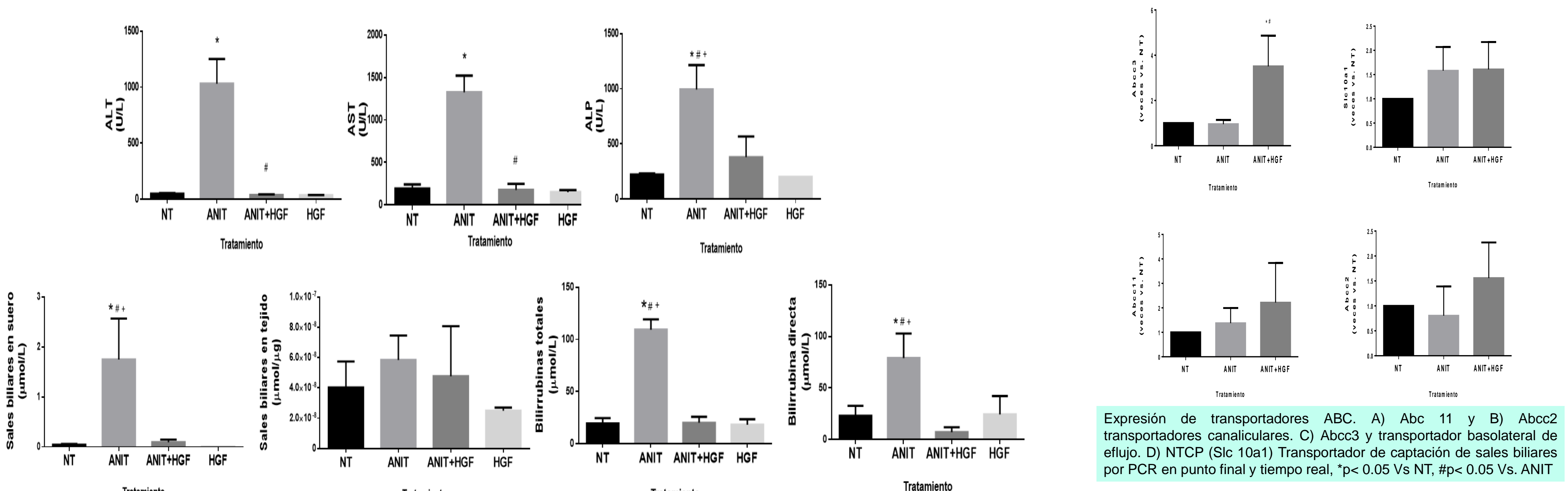
* Tasa por 100 mil habitantes

Proyecto aprobado por CONACyT. Convenio: A1-S- 38154. 2019 - 2023.

DISEÑO EXPERIMENTAL



RESULTADOS (Una parte)



Pruebas bioquímicas en los diferentes tratamientos, Salas Silva, S., et al. 2019, 2020.

PRODUCTIVIDAD

Author's Personal Copy

Life Sciences

Cholangiocyte death in diet-induced cholestatic cholangiopathies: Mechanistic basis and emerging therapeutic strategies

Sergio Salas-Silva^{1*}, Arturo Soto-Sánchez¹, Jovely Lopez-Ramirez¹, Leticia Bucio-Ortiz¹, Luis E. Gómez-Quiroz¹, María Concepción Gutiérrez-Roa¹, Mariana C. Barón¹

¹Centro de Investigación y Referencia Epidemiológica y de Diagnóstico, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Secretaría de Salud, México

²Centro de Investigación y Referencia Epidemiológica y de Diagnóstico, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Secretaría de Salud, México

³Centro de Investigación y Referencia Epidemiológica y de Diagnóstico, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Secretaría de Salud, México

⁴Centro de Investigación y Referencia Epidemiológica y de Diagnóstico, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Secretaría de Salud, México

⁵Centro de Investigación y Referencia Epidemiológica y de Diagnóstico, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Secretaría de Salud, México

*Corresponding author: salas@icrce.mx

Received: 15 November 2023, Accepted: 01 December 2023, Published online: 05 December 2023

© 2023 Salas-Silva et al. All rights reserved.

Biomedical Pharmacology (ISSN 1868-7513)

Biological Chemistry (ISSN 0304-4166)

Exploration of Digestive Diseases

Open Access, Original Article

The hepatocyte growth factor induces an anti-inflammatory and repairing response in the cholestatic-induced colonic damage

Jovely Lopez-Ramirez¹, Sergio Salas-Silva^{1*}, Jovely Lopez-Ramirez¹, Leticia Bucio-Ortiz¹, Arturo Soto-Sánchez¹, Mariana C. Barón¹, Luis E. Gómez-Quiroz¹, María Concepción Gutiérrez-Roa¹

¹Centro de Investigación y Referencia Epidemiológica y de Diagnóstico, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Secretaría de Salud, México

²Centro de Investigación y Referencia Epidemiológica y de Diagnóstico, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Secretaría de Salud, México

³Centro de Investigación y Referencia Epidemiológica y de Diagnóstico, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Secretaría de Salud, México

⁴Centro de Investigación y Referencia Epidemiológica y de Diagnóstico, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Secretaría de Salud, México

⁵Centro de Investigación y Referencia Epidemiológica y de Diagnóstico, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Secretaría de Salud, México

*Corresponding author: salas@icrce.mx

Received: 15 November 2023, Accepted: 01 December 2023, Published online: 05 December 2023

© 2023 Salas-Silva et al. All rights reserved.

ARTICLE IN PRESS

Annals of Hepatology

Mechanism of cholangiocyte damage and repair during cholestatic

Sergio Salas-Silva^{1*}, Arturo Soto-Sánchez¹, Jovely Lopez-Ramirez¹, Leticia Bucio-Ortiz¹, Luis E. Gómez-Quiroz¹, Mariana C. Barón¹

¹Centro de Investigación y Referencia Epidemiológica y de Diagnóstico, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Secretaría de Salud, México

²Centro de Investigación y Referencia Epidemiológica y de Diagnóstico, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Secretaría de Salud, México

³Centro de Investigación y Referencia Epidemiológica y de Diagnóstico, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Secretaría de Salud, México

⁴Centro de Investigación y Referencia Epidemiológica y de Diagnóstico, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Secretaría de Salud, México

⁵Centro de Investigación y Referencia Epidemiológica y de Diagnóstico, Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Secretaría de Salud, México

*Corresponding author: salas@icrce.mx

Received: 15 November 2023, Accepted: 01 December 2023, Published online: 05 December 2023

© 2023 Salas-Silva et al. All rights reserved.