



Componentes del grupo de investigación de la Universidad de Salamanca en uno de los laboratorios de la institución. ENRIQUE CARRASCAL

La cirrosis apareció hace ocho años. Y con ella las hemorragias, la acumulación de líquidos, los vómitos, la fatiga y los demás síntomas. Era solo un espejismo que se confirmó con un análisis de sangre. Y empezaron los tratamientos con muchos efectos secundarios y con una tasa de curación muy baja. El siguiente paso fue un trasplante. El hígado ya no aguantaba más.

El culpable era un cóctel en su cuerpo que anticipaba el desenlace. Un final al que un grupo de científicos de la Universidad de Salamanca (USAL) ha puesto freno. Este equipo ha identificado una alteración genética que afecta al normal funcionamiento del hígado, y hace que los portadores de esta mutación presenten una elevada fragilidad hepática caracterizada por una mayor predisposición a sufrir efectos adversos cuando la persona se expone a agentes que son normalmente eliminados por este órgano, como son los fármacos, el alcohol y los componentes de los alimentos.

El interés del descubrimiento radica en que puede pasar desapercibido durante muchos años, con el riesgo que supone por favorecer el desarrollo de dolencias hepáticas graves, expone José Juan García, catedrático del departamento de Fisiología y Farmacología de la USAL. Además, el estudio ha reconocido las bases moleculares del trastorno, lo que permitirá realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz contra esta patología.

Para llevar a cabo la digestión de la grasa de la dieta, el hígado produce diariamente unas moléculas muy peculiares: detergentes capaces de emulsionar las gotitas de grasa en el intestino. «Esto es importante para que puedan ser atacadas por los ju-

> SALAMANCA

Registadores de la fragilidad muda del hígado

Investigadores salmantinos identifican una alteración genética que favorece el desarrollo de enfermedades hepáticas graves. Por E. L.

gos digestivos y para poder absorber tanto los productos de la digestión como algunas vitaminas», explica el investigador.

El hígado utiliza el colesterol para sintetizar estos detergentes, denominados ácidos biliares. «En el proceso es necesario cortar una región en forma de cola de la molécula de colesterol, y si esto no ocurre el resultado es que se producen ácidos biliares diferentes, más grandes, que son normales en reptiles y aves, pero no en mamíferos. Nuestro hígado no está acostumbrado a manejar grandes cantidades de ácidos biliares primitivos, por lo que sus funciones normales se alteran y las células hepáticas viven padeciendo una intoxicación moderada», manifiesta.

Ante una situación estresante, como puede ser un tratamiento, el órgano sano se desenvuelve bien, sin embargo, las células hepáticas con «una fragilidad aumentada» por la exposición continuada a los ácidos biliares anormales pueden no sopor-

tar esta presión y morir. «La lesión hepática puede pasar desapercibida si no se hace una analítica específica, pero si se mantiene a lo largo de la vida puede predisponer a enfermedades más graves como la cirrosis. A su vez, hay que tener en cuenta que el desarrollo del cáncer hepático se asocia frecuentemente a una cirrosis previa», expone García, antes de apuntar que la buena noticia es que la enfermedad es «fácil» de detectar y que su tratamiento es «sencillo».

La nueva dolencia que han descrito estos investigadores pertenecientes al Centro de Investigación en Red para Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd) se caracteriza por «un déficit parcial» que aparece en los sujetos que han heredado dos copias alternadas de una proteína clave llamada ACOX2 en todo el proceso.

La investigación comenzó hace cuatro años, cuando el doctor Jesús Prieto detectó un nivel anormal-

mente alto de transaminasas en la sangre de un paciente adolescente aparentemente sano que había sido tratado con antiinflamatorios tras una lesión de rodilla, que se produjo jugando al fútbol. «La elevación de transaminasas en sangre indica que hay un daño hepático», aclara. De forma sorprendente, los datos analíticos del paciente se mantuvieron alterados mucho tiempo después de de-

jar el tratamiento. Aunque el doctor Prieto realizó un estudio en profundidad, no consiguió encontrar justificación de dato hepático persistente en el enfermo, no obstante, observó que el tratamiento con colestiramina —una resina que se administra de forma oral y que a su paso por el intestino secuestra a los ácidos biliares y favorece su eliminación con las heces— conseguía normalizar sus transaminasas en suero. Esto hizo sospechar, sostiene, que la causa del daño hepático podía estar relacionada con una alteración en el metabolismo de los ácidos biliares.

Un aspecto interesante, en su opinión, es que el metabolismo de los ácidos biliares se autolimita, es decir, el hígado es capaz de percibir cuantos ácidos biliares maduros existen

en el organismo e inhibir la producción si ya hay bastantes. Por ello, bloquear la producción de ácidos biliares anormales solo requiere la administración de ácidos biliares maduros, propios de sujetos sanos. «Estos compuestos se administraban hace unos años para el tratamiento de los cálculos biliares, por lo que se conoce muy bien su utilización farmacológica y podría aplicarse a estos pacientes sin mayor problema, aunque inicialmente se hace recomendable un seguimiento clínico y analítico», manifiesta José Juan García. Así, una vez identificados estos pacientes, la administración regular de una pastilla y no «una engorrosa resina», que presenta efectos secundarios, podría prevenir que estos sujetos desarrollen en el futuro enfermedades hepáticas más graves.

Después de este hallazgo pionero, a corto plazo están interesados en el estudio epidemiológico de la enfermedad y de sus bases genéticas. A medio plazo, esta dolencia es «una candidata idónea» para la terapia génica, ya

Determina las bases moleculares del trastorno, lo que permitirá realizar un diagnóstico precoz

que se trata de un error muy simple. «Las nuevas tecnologías de edición genómica utilizando CRISPR/Cas9 y sus variantes ofrecen excelentes herramientas para la corrección de este tipo de errores. En nuestro laboratorio estamos utilizando esta tecnología para reproducir y posteriormente corregir la mutación causante de la enfermedad mediante aproximaciones de terapia génica», concluye.