
Charla

GATA4 como biomarcador y diana terapéutica de la fibrosis hepática



Laura Villamayor Coronado (1), Anabel Rojas (1*)

(1) Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), Avda. Americo Vespucio s/n. Parque Científico y Tecnológico Cartuja, 41092, Sevilla, España.

Palabras clave: fibrosis hepática; cirrosis; célula hepática estrellada; GATA4; adenovirus

RESUMEN

Motivación: La fibrosis hepática, y en último término la cirrosis, es una enfermedad con una elevada incidencia y es responsable del 1,8 % de la mortalidad mundial (1). La determinación del estadio de fibrosis hepática en los pacientes es fundamental para establecer el grado de progresión de la enfermedad y determinar qué medida terapéutica aplicar, incluido el trasplante hepático. Para ello es necesario identificar biomarcadores que contribuyan al pronóstico y estadio de la enfermedad.

Las células hepáticas estrelladas o Hepatic Stellate Cells (HSCs) juegan un papel fundamental en la inducción y progresión de la fibrosis. Tras un daño hepático, las HSCs adquieren un estado activo expresando proteínas de la matriz extracelular que forma cicatrices y alteran la arquitectura del tejido hepático (2). Un proceso clave para la reversión de la fibrosis hepática es la inactivación de las HSCs. Por ello es importante conocer a nivel molecular los agentes que contribuyen a dicha inactivación. Estudios previos revelaron que el factor de transcripción GATA4 juega un papel importante en la transición del estado activo-inactivo de las HSCs (3).

Métodos: Se analizaron los niveles de expresión de GATA4 en las HSCs en biopsias hepáticas de pacientes con distintos grados de fibrosis, mediante técnicas de inmunohistoquímica y por cuantificación de ARNm de GATA4 por qPCR.

Por otro lado se estudió el efecto de la sobreexpresión de GATA4 en la reversión del estado activo de la línea hepática estrellada humana LX2 a un estado inactivo. Para ello, tras optimizar el tiempo de infección y el MOI se infectaron células LX2 con adenovirus Ad-hGATA4 y posteriormente se analizaron mediante técnicas de inmunocitoquímica y de qPCR utilizando diferentes marcadores.

Resultados: Existe una correlación inversa entre los niveles de expresión de GATA4 en las HSCs y el estadio de fibrosis hepática en humanos, es decir, los niveles de expresión de GATA4 disminuyen a medida que avanza la enfermedad. Por otro lado, la sobreexpresión de GATA4 en células LX2 produce una disminución de los marcadores fibrogénicos (laminina, colágeno y α -sma), indicando la reversión de las células LX2 a un estado inactivo.

Conclusiones: Estos resultados muestran que GATA4 puede ser un buen biomarcador para el pronóstico del estadio de la fibrosis hepática y pudiera tener un potencial terapéutico en dicha enfermedad. Los mecanismos por los cuales GATA4 ejerce dicha función anti-fibrogénica están siendo estudiados.

BIBLIOGRAFIA

1. Battaller, R. and Brenner, D.A. (2005) Liver fibrosis. *J. Clin. Invest.*, 115, 209-218.
2. Mederacke, I. et al. (2013) Fate tracing reveals hepatic stellate cells as dominant contributors to liver fibrosis independent of its etiology. *Nat. Commun.*, 4, 2823. doi: 10.1038/ncomms3823.
3. Delgado, I. et al. (2014) GATA4 loss on the septum transversum mesenchyme promotes liver fibrosis in mice. *Hepatology*, 59, 2358-2370. doi: 10.1002/hep.27005.