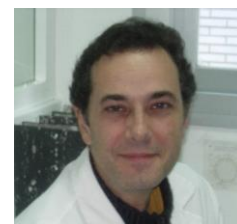


# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



### Alteraciones genéticas en los sistemas de transporte biliar y enfermedad hepática

**Luis Álvarez**

Unidad de Investigación del Hospital Universitario La Paz, Madrid

#### **Biografía**    **Resumen**

*Luis Álvarez (Madrid, 1961) se licenció en Ciencias Biológicas por la Universidad Autónoma de Madrid en 1985 y obtuvo el doctorado en la misma universidad en 1989. Ha trabajado en el Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa", la Fundación Jiménez Díaz y en el Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols". Desde el año 2001 dirige un grupo de investigación en el Hospital Universitario La Paz, de Madrid, centrado en el estudio de los mecanismos moleculares de enfermedades hepáticas infantiles. Las contribuciones recientes más relevantes del grupo están relacionadas con los procesos mediante los cuales las alteraciones genéticas en sistemas de transporte biliar conducen a la patología hepática.*

**La producción normal de bilis es un proceso altamente regulado, que requiere la acción coordinada de una serie de transportadores de membrana. Un grupo de enfermedades hepáticas hereditarias están asociadas a la pérdida de expresión o funcionalidad de alguna de estas proteínas, o del factor de transcripción FXR, que controla la homeostasis de sales biliares.**

#### **Summary**

**Bile production is a highly regulated process that requires the coordinated action of a series of membrane transporters. A group of inherited liver diseases are associated with loss of expression or functionality of any of these proteins, as well as the transcription factor FXR, which regulates bile salt homeostasis.**

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/acercate-a-nuestros-cientificos\\_107](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107)

Una de las principales funciones del hígado es la formación de la bilis y el mantenimiento del flujo biliar, que permiten la biotransformación y excreción de numerosas sustancias endógenas y exógenas, así como la absorción intestinal de colesterol y vitaminas liposolubles. La secreción de bilis es un proceso osmótico que tiene lugar en los canalículos biliares, unos pequeños espacios formados entre las membranas apicales (canaliculares) de hepatocitos adyacentes. La mayoría de solutos que la forman (sales biliares, fosfolípidos, colesterol, aniones orgánicos, etc.) son secretados al canalículo por una serie de transportadores localizados en la membrana canalicular del hepatocito, en un proceso dependiente de la hidrólisis de ATP. Estos transportadores pertenecen a una familia de proteínas que se ha dado en llamar ABC (de las siglas en inglés ATP-binding cassette) (1). Mutaciones en algunas de estas proteínas dan lugar a ciertas formas de colestasis (término que hace referencia a la ausencia o disminución del flujo biliar), que presentan un patrón de herencia recesivo y se manifiestan en el período neonatal. Las entidades que presentan un peor pronóstico obedecen a mutaciones en la proteína transportadora de sales biliares (BSEP), en la flipasa de fosfatidilcolina (MDR3) y en una ATPasa tipo P, denominada ATP8B1, implicada en la translocación de aminofosfolípidos desde la cara externa a la interna de la bicapa lipídica (2).

BSEP se expresa exclusivamente en la membrana canalicular de los hepatocitos y transporta sales biliares al canalículo contra un gradiente extremo de concentración. La deficiencia en BSEP conlleva la pérdida de secreción, y la consiguiente acumulación intracelular de sales biliares que, dada su naturaleza detergente, conduce a la muerte celular. El trasplante hepático es considerado el único tratamiento efectivo. Si bien, en algunos pacientes se ha observado la recurrencia post-trasplante de la enfermedad debida a un fenómeno inusual de reconocimiento inmune de la proteína BSEP del órgano donante y generación de anticuerpos bloqueantes contra la misma (3).

La proteína de resistencia a fármacos MDR3 transloca fosfatidilcolina desde la parte interna a la externa del dominio canalicular de la membrana plasmática del hepatocito. La liberación de fosfatidilcolina a la luz del canalículo desde la cara externa de la membrana representa un mecanismo eficaz de protección, por su capacidad para formar micelas mixtas con las sales biliares y, por tanto, anular la acción detergente de éstas. La pérdida de expresión o funcionalidad de MDR3 da lugar a una dramática disminución en la secreción de fosfatidilcolina a la bilis, que origina un predominio de sales biliares monoméricas no micelares que producen un daño progresivo sobre la membrana celular.

La patogénesis de la enfermedad por deficiencia en ATP8B1 es desconocida. Esta proteína no parece tener una relación funcional directa con la secreción biliar, dado que es una flipasa implicada en la correcta composición lipídica de la membrana plasmática y es expresada en todos los órganos y tipos celulares. Resultados recientes sugieren un papel indirecto de ATP8B1, relacionado con el mantenimiento de la expresión correcta del factor de transcripción FXR ("Farnesoid X Receptor"), que regula la homeostasis de sales biliares. FXR pertenece a la superfamilia de receptores nucleares de hormonas que, al ser activados por ligandos, actúan como factores de transcripción. Sus ligandos fisiológicos son las sales biliares. De hecho, FXR actúa como un "sensor" de los niveles de sales biliares, y controla su homeostasis regulando la expresión coordinada de genes claves en su transporte y metabolismo tanto en el hígado como en el intestino (4). Su implicación en estos procesos se esquematiza en la Figura. En el hepatocito, los ácidos biliares son incorporados de la sangre portal por la proteína hepática basolateral transportadora de sodio-taurocolato (NTCP). Un aumento en la concentración de ácidos biliares dentro del hepatocito activa el receptor FXR, que responde reprimiendo la expresión de NTCP e induciendo la del transportador canalicular de sales biliares (BSEP). Adicionalmente, la activación de FXR produce la inhibición de la expresión de la colesterol 7 $\alpha$ -hidroxilasa, CYP7A1, la enzima limitante en la síntesis de sales biliares a partir de colesterol. Mediante esta acción coordinada, FXR evita la acumulación intracelular de sales

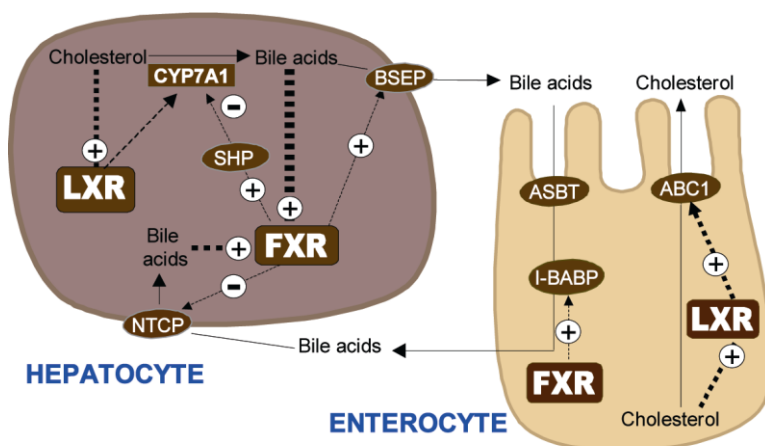
biliares. En el enterocito, las sales biliares penetran a través del transportador ileal ASBT, cuya expresión también es reprimida por FXR. En esta célula, FXR induce la expresión de la proteína ileal de unión a sales biliares (I-BABP), que facilita su transporte intracelular.

Estudios realizados con muestras hepáticas humanas derivadas de trasplante y con líneas celulares han mostrado que la deficiencia de ATP8B1 conduce a la pérdida de expresión y funcionalidad de FXR (5,6), un mecanismo que explica en buena medida el fenotipo de los individuos afectados y la extrema gravedad de la enfermedad hepática. Asimismo, ensayos realizados en cultivos celulares han mostrado que este efecto puede ser prevenido con agonistas sintéticos de FXR, ofreciendo la posibilidad de un tratamiento farmacológico alternativo al trasplante hepático.

**Referencias**

1. Trauner M, Boyer JL (2003). Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev* 83:633-671.
2. Oude Elferink RP, Paulusma CC, Groen AK. (2006) Hepatocanalicular transport defects: pathophysiologic mechanisms of rare diseases. *Gastroenterology*130:908-25.
3. Jara P, Hierro L, Martínez-Fernández P, Alvarez-Doorno R, Yañez F, Díaz MC, Camarena C, Frauca E, De la Vega A, Muñoz-Bartolo G, Lopez-Santamaria M, Larrauri J, Alvarez L (2009). Recurrence of bile salt export pump deficiency after liver transplantation. *N Engl J Med* 361:1359-1367.
4. Sinal CJ, Tohkin MM, Miyata M, Ward JM, Lambert G, Gonzalez FJ. Targeted disruption of the nuclear receptor FXR/BAR impairs bile acid and lipid homeostasis. *Cell* 2000;102:731-744.
5. Alvarez L, Jara P, Sánchez-Sabaté E, Hierro L, Larrauri L, Díaz MC, Camarena C, De la Vega A, Frauca E, López-Collazo E, Lapunzina P (2004). Reduced hepatic expression of Farnesoid X Receptor in hereditary cholestasis associated to mutation in ATP8B1. *Hum Mol Genet* 13: 2451-2460.
6. Martínez-Fernández P, Hierro L, Jara P, Alvarez L (2009). Knockdown of ATP8B1 expression leads to specific down-regulation of the bile acid sensor FXR in HepG2 cells. Effect of the FXR agonist GW4064. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296:1119-1129.

**Bile acid and cholesterol homeostasis**



*Figura. Regulación de la homeostasis de sales biliares por FXR. Álvarez L et al. Semin Pediatr Surg 2005, 14: 200-205.*