

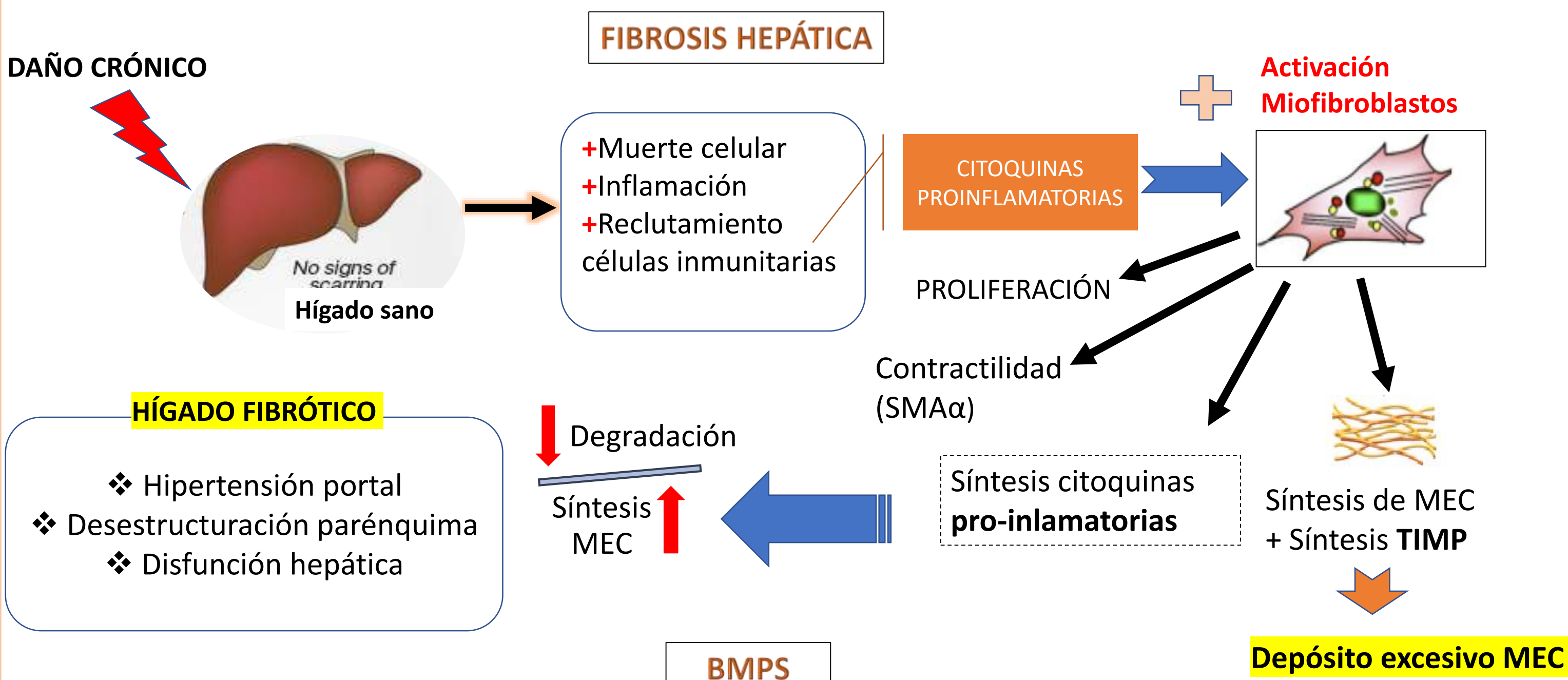


FIBROSIS HEPÁTICA Y BMPS

Rosa Delgado Jiménez
Trabajo de Fin de Grado. Junio 2018

1. INTRODUCCIÓN

- ❖ La **fibrosis hepática** es un proceso fisiopatológico complejo caracterizado por el depósito de tejido fibroso en el hígado en respuesta a agresiones crónicas. Las células del parénquima son reemplazadas por exceso de componentes de la matriz extracelular, que conlleva a una disfunción hepática e hipertensión portal.
- ❖ El principal tipo celular implicado son los **miofibroblastos**



- ❖ Las **BMPs** son citoquinas pertenecientes a la familia de factores de crecimiento del **TGFβ**. Intervienen en la diferenciación osteoblástica, la homeostasis ósea y la angiogénesis, entre otras funciones. Recientemente se ha conocido su papel en diferentes procesos hepáticos. **BMP-7** es el miembro más estudiado en su relación con la fibrosis hepática por su potencial efecto antifibrótico.
- ❖ **SEÑALIZACIÓN BMPs** → Se une al receptor I y II con actividad serina/treonina quinasa formando un complejo heterotetramérico. El receptor II transfosforila en el residuo GS al receptor I que fosforila **Smad 1, 5, 8**. Una vez activadas reclutan a **Smad4** y forman un complejo que se transloca al núcleo para modular la expresión de genes diana.
- ❖ Activan también **rutas independientes de Smad** (ERK, JNK, p38 y Rho entre otras).
- ❖ Regulación de la señalización por antagonistas:

2. OBJETIVOS

- Conocer los principales mecanismos implicados en la fibrosis hepática y el papel regulador que ejercen las BMPs en el proceso.
- Analizar el efecto antifibrótico de BMP-7 y su potencial uso como agente terapéutico.

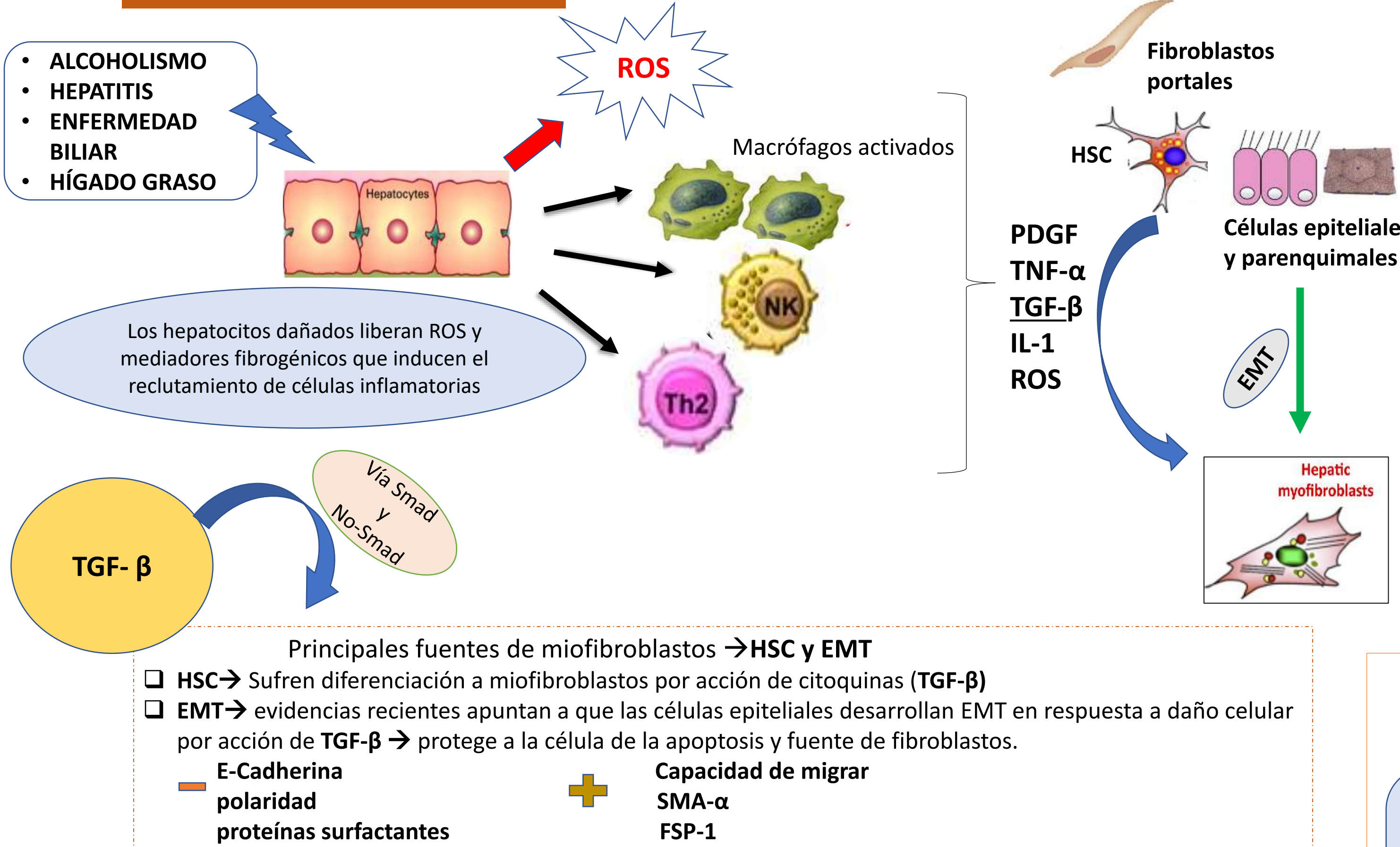
3. MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica de artículos científicos procedentes de las fuentes **Pubmed** y **Google académico** utilizando las palabras clave: "Mecanismos de la fibrosis hepática", "TGF-β en fibrosis hepática", "BMPs", "BMP-S y fibrosis hepática", "Hepatic Stellate Cells" y "EMT y BMPs".

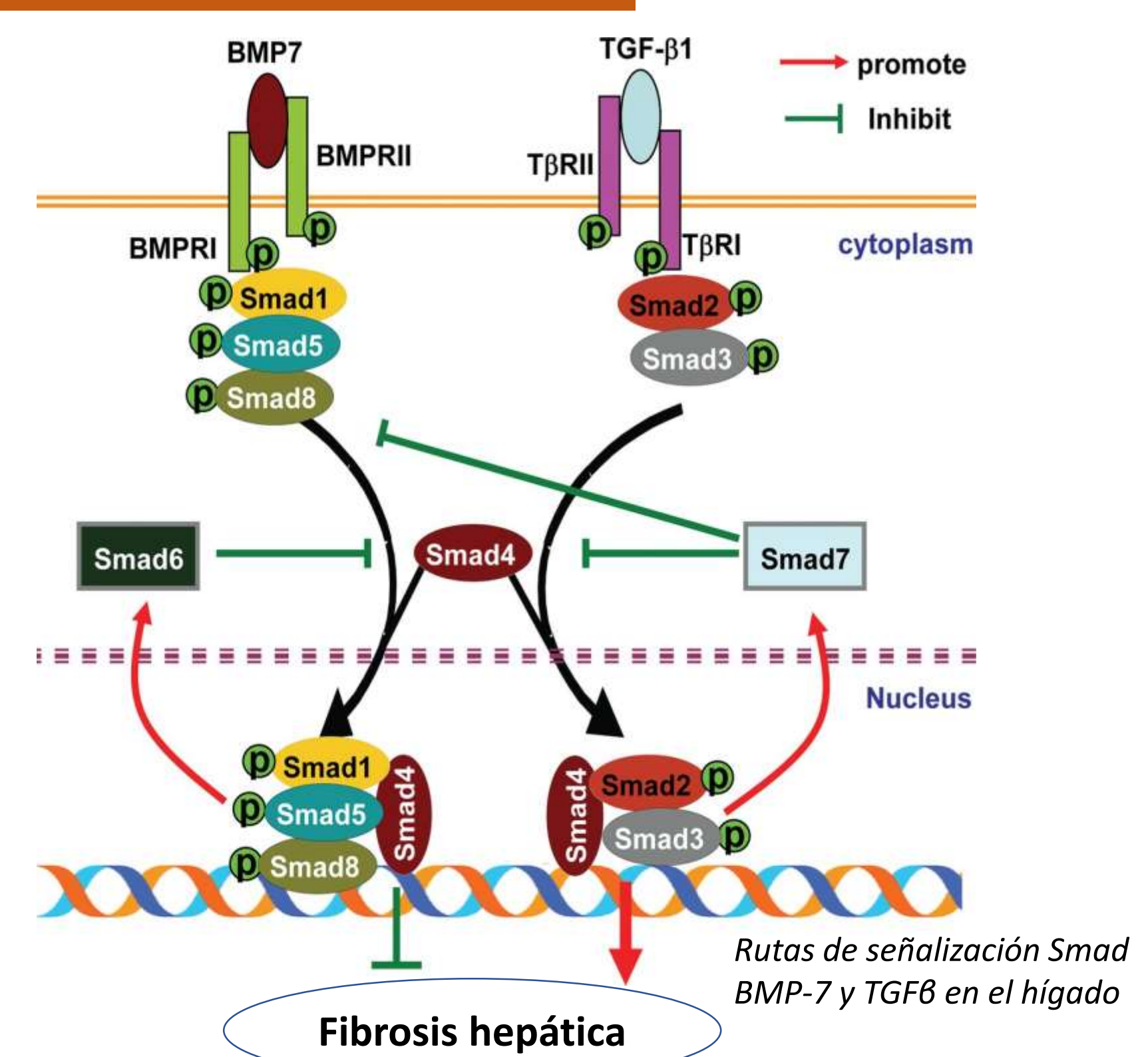
Ligandos	Receptor tipo I	Receptor tipo II	Co-receptores	Receptor señuelo (Inhibidor)	Smad	
					R-smad	Co-smad
TGF-β 1, 2, 3	ALK1-7	ActRIIA ActRIIB BMPRII TGF-RII AMHRII	Endogлина Betaglicano	BAMBI	Smad1 Smad2 Smad3 Smad5 Smad8	Smad4
BMP-2, 4 BMP-5, 6, 7, 8	ALK 1 ALK 2 ALK 3 ALK 4 ALK 6	ActRIIA ActRIIB BMPRII	Familia Dragon Endogлина Betaglicano RTks	BAMBI	Smad1 Smad5 Smad8	Smad4
BMP-9, 10						

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

MECANISMOS EN FIBROSIS



BMPs Y FIBROSIS HEPÁTICA



BMP-7 → ANTIFIBRÓTICO
Antagonista de la señalización de TGF-β
Mecanismo ?? Smad y No smad
1. Inhibe la producción de miofibroblastos vía EMT
2. Inhibe la transdiferenciación HSCs.
3. Proliferación de hepatocitos tras HP

TGF-β en fibrosis
1. Induce EMT
2. Induce transdiferenciación HSC
3. Apoptosis de hepatocitos
Via Smad e independiente de Smad

Otras BMPs

BMP	ACCIÓN EN LA FIBROSIS
BMP-2 y 4	Profibrótico → transdiferenciación HSC
BMP-6	Antifibrótico → contrarresta activación HSC + disminuye expresión genes pro inflamatorios
BMP-9	Pro-fibrótico → Induce EMT y HSC

5. CONCLUSIONES

- La progresión de la fibrosis hepática resulta en cirrosis, y en menor medida hepatocarcinoma. Las estrategias terapéuticas actuales son limitadas: erradicación (si es posible) del agente causal y en última instancia trasplante hepático.
- La identificación de los mecanismos implicados en la fibrosis ha abierto las puertas a nuevas estrategias. Dada la importancia del papel de TGFβ en la fibrosis, una interesante estrategia es su inhibición a nivel hepático.
- BMP-7 ha demostrado ser un eficiente agente antifibrótico en modelos animales y cultivos celulares, mediando la inhibición de la señalización por TGFβ.
- Sin embargo, el traslado a ensayos clínicos es aún complicado, dada la sensible regulación de su actividad durante el proceso, la evidencia de ensayos contradictorios y la presencia de otras BMPs que actúan a través de la mismas rutas. Son necesarias investigaciones más exhaustivas acerca de su papel y la regulación de su acción durante la fibrosis para su uso como potencial agente antifibrótico

6. BIBLIOGRAFÍA

- Novo, E. Cannito, S. Patemostro, C. Bocca, C. Miglietta, A. Parola, M. Cellular and molecular mechanisms in liver fibrogenesis. Archives of Biochemistry and Biophysics 548 (2014) 20-37
 - Meng, X.M. Chung, A. Lan, H. Role of the TGFβ/BMP-7/Smad pathways in renal diseases. Clinical Science Oct 31, 2012, 124 (4) 243-254
 - Herrera, B. Addante, A. Sánchez, A. BMP Signalling at the Crossroad of Liver Fibrosis and Regeneration. Int.J.Mol.Sci. 2018, 19, 39.
 - Bragdon, B.; Moseychuk, O.; Saldanha, S.; King, D.; Julian, J.; Nohe, A. Bone morphogenetic proteins: A critical review. Cell. Signal. 2011, 23, 609-620.
 - McVicker, B.L. Bennet, R.G. Novel Anti-fibrotic Therapies. Front. Pharmacol. 2017, 8:318.