



BMPs COMO DIANA TERAPÉUTICA EN LA FIBROSIS HEPÁTICA

Victoria González Lizarraga. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Junio 2018

INTRODUCCIÓN

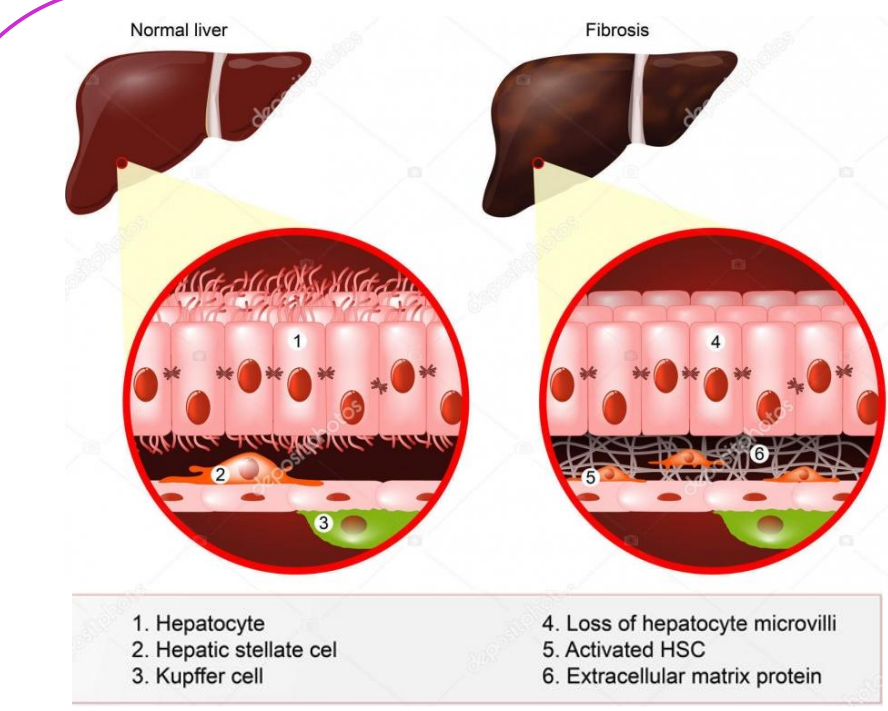


Figura 1: Diferencias entre hígado sano y fibrótico

La **fibrosis hepática** es una patología crónica que cursa de forma dinámica y se caracteriza por la acumulación de **tejido cicatricial**, como consecuencia de la inflamación y muerte de las células hepáticas.

Se ha involucrado a la **proteína morfogenética ósea 7 (BMP-7)** y a la **proteína morfogenética ósea 9 (BMP-9)** en el proceso de la fibrosis, ya que regulan vías de señalización que participan en el proceso.

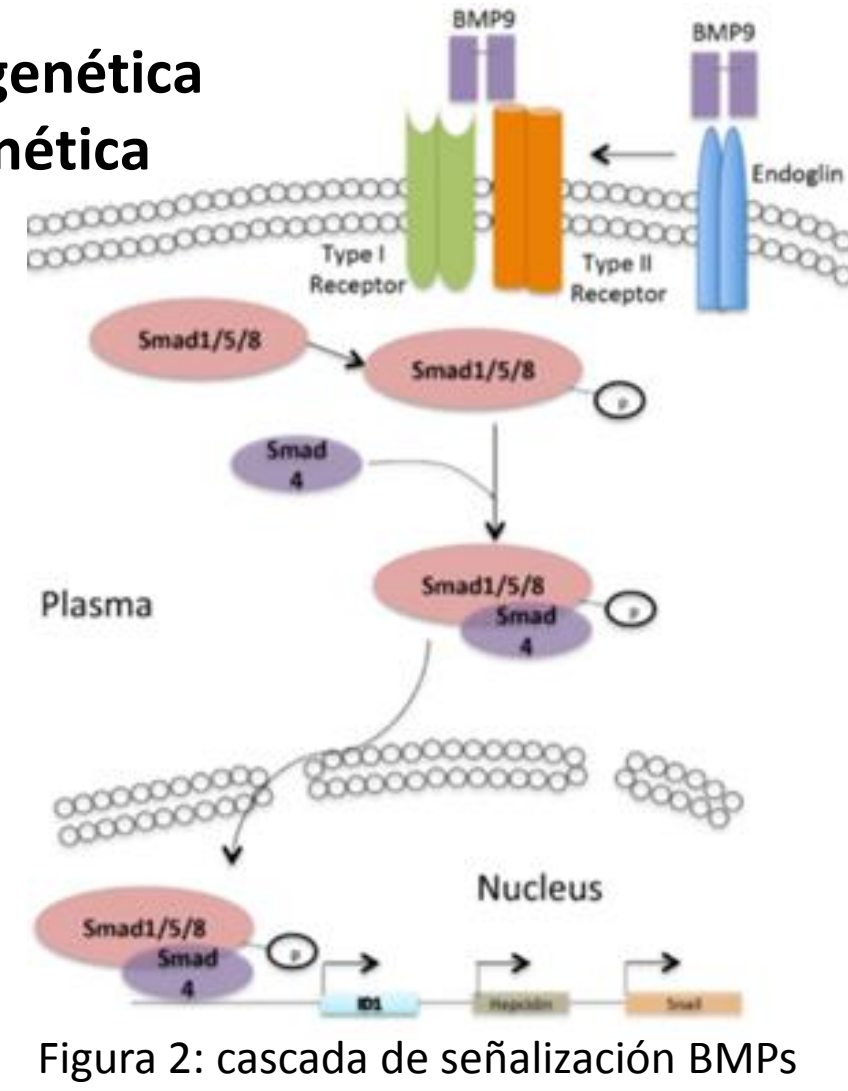


Figura 2: cascada de señalización BMPs

Forman parte de una gran familia de proteínas morfogenéticas, las BMPs que a su vez pertenecen a la superfamilia del factor de crecimiento transformante β (TGF- β):

BMP	Gene locus	Function	Receptors and inhibitors
BMP-1	8p21	It is a metalloprotease that acts on procollagen I, II, and III. It is involved in cartilage development	Type I receptors
BMP-2	20p12	Acts as a disulfide-linked homodimer and induces bone and cartilage formation. It is a candidate as a retinoid mediator. Plays a key role in osteoblast differentiation	ACVRIA, ACVRIB, ACVRIIC, ACVRLI-BMPRI (BMPRIA-BMPRII)
BMP-3	14q22	Induces bone formation	Type II receptors
BMP-4	14q22-q23	Regulates the formation of teeth, limbs and bone from mesoderm. It also plays a role in fracture repair	ACVR2A, ACVR2B, AMHR2, BMPRII
BMP-5	6p12.1	Performs functions in cartilage development	Type III receptors
BMP-6	6p12.1	Plays a key role in joint integrity in adults	Retaglycan
BMP-7	20q13	Plays a key role in osteoblast differentiation. It also induces the production of SMAD1. Also key in renal development and repair	
BMP-8	1p35-p32	Involved in bone and cartilage development	Ligand inhibitors
BMP-9		Promoting chondrogenic differentiation of human multipotential mesenchymal cells	
BMP-10	7p14	Play a role in the trabeculation of the embryonic heart	Cerberus, Chordin, DAN, Decrin, Follistatin, Gremlin, Lefty, LTBPI, Noggin, TUSK1
BMP-15	Xp11.2	May play a role in oocyte and follicular development	

Figura 3: Funciones de las Proteínas Morfogenéticas Óseas.

No se ha demostrado una clara relación entre la presencia o la falta de estas proteínas con la curación de la fibrosis, sin embargo, están en aumento las investigaciones sobre los distintos factores, receptores y moléculas que participan en sus vías de señalización a nivel hepático.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo consiste en demostrar mediante una revisión bibliográfica, el posible tratamiento de la fibrosis hepática, actuando sobre las proteínas morfogenéticas óseas o BMPs como diana terapéutica, modificando las distintas vías de señalización en las que participan.

Revisión bibliográfica a través de:

- ✓ Bases de datos: PubMed, en donde se ha limitado la búsqueda utilizando como palabras clave "liver fibrosis", "TGF- β " y "BMPs"; OMS y AMEPS.
- ✓ Libros y manuales de medicina patológica.
- ✓ Artículos publicados en revistas como International Journal of Molecular Sciences y World Journal of Gastroenterology.

METODOLOGÍA

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Progresión de la fibrosis

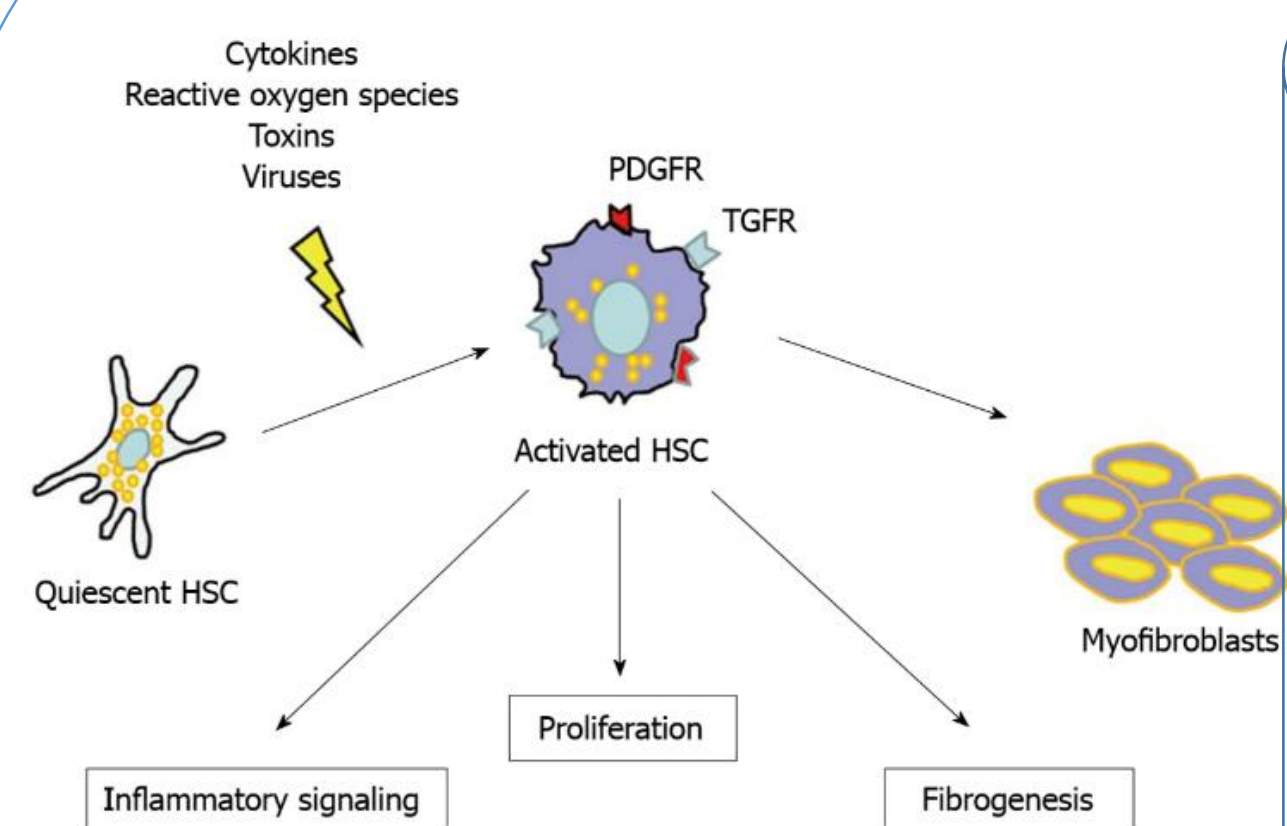


Figura 4: Activación de las células estrelladas por distintos estímulos.

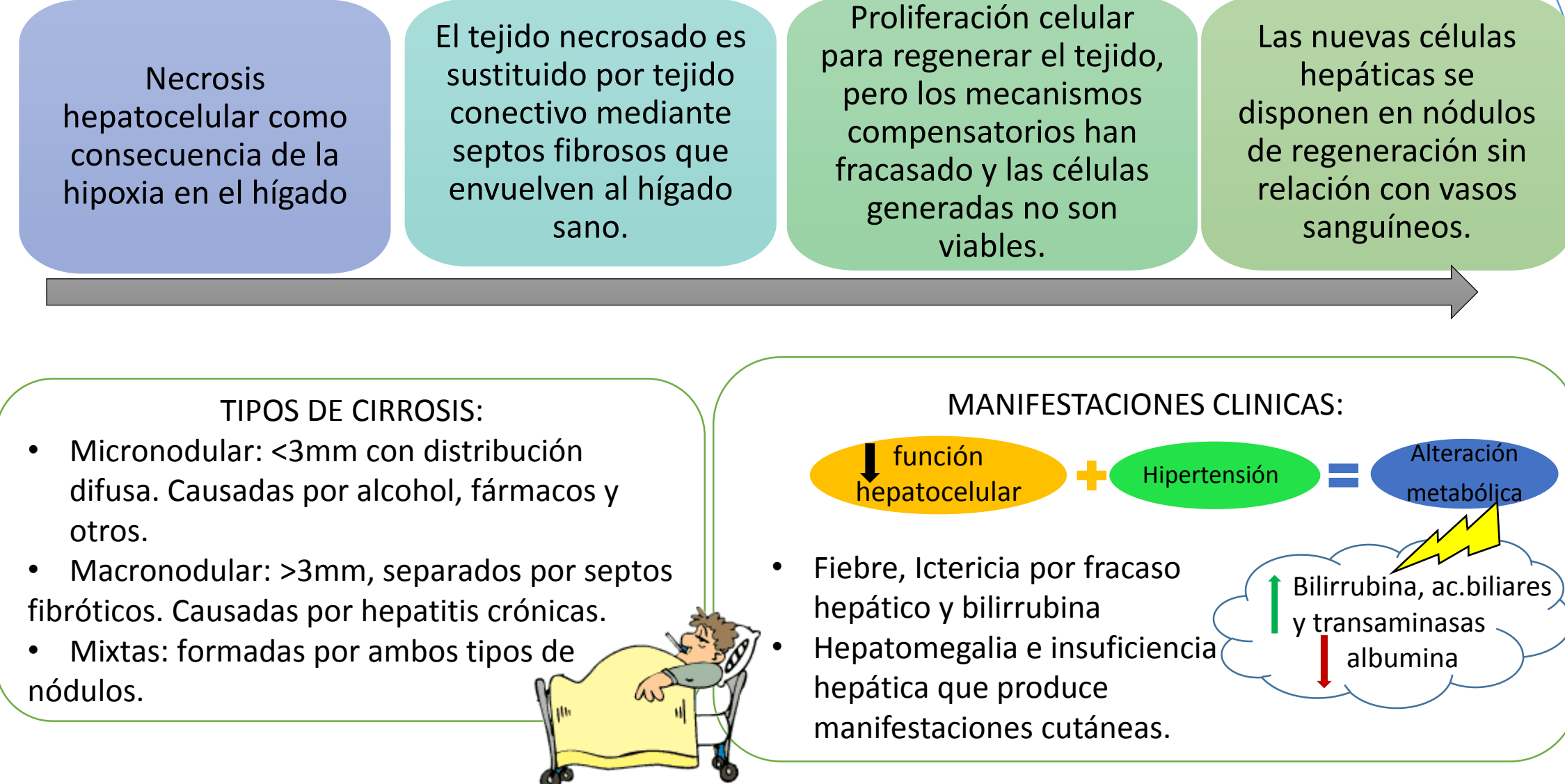
1. Activación y proliferación de las HSCs.
2. Migración desde el espacio de Disse
3. Transformación en miofibroblastos.
4. Producción de colágeno y formación de EMC.
5. Formación de septos fibrosos.

2. Familia TGF- β . BMPs

Las BMPs pertenecen a la superfamilia del TGF- β 1 y se han aislado en más de 30 tejidos diferentes en donde realizan multitud de funciones enzimáticas. Actúan sobre unos receptores conocidos como BMPRs a través de los cuales desencadenan la trasducción de una señal que provoca la fosforilación y traslocación al núcleo de proteínas de la familia Smad. En el núcleo van a activar distintos genes que provocan una respuesta en la célula. Por tanto, según la citoquina que sea, habrá una respuesta u otra.

Activan las HSCs: TGF- β 1 y BMP-9
Inhiben la activación de las HSCs: BMP-7

3. Desenlace de la fibrosis. Cirrosis.



TIPOS DE CIRROSIS:

- Micronodular: <3mm con distribución difusa. Causadas por alcohol, fármacos y otros.
- Macronodular: >3mm, separados por septos fibróticos. Causadas por hepatitis crónicas.
- Mixtas: formadas por ambos tipos de nódulos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

- Fiebre, Ictericia por fracaso hepático y bilirrubina
- Hepatomegalia e insuficiencia hepática que produce manifestaciones cutáneas.
- Alteración metabólica: Bilirrubina, ac. biliares y transaminasas ↑, albumina ↓

4. Tratamiento

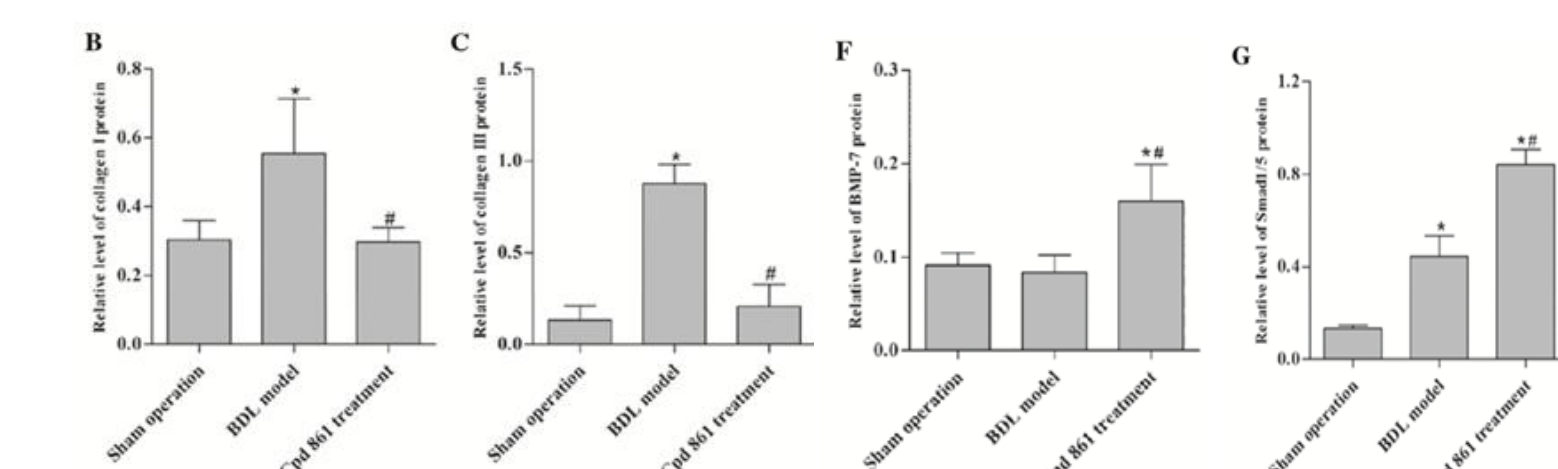
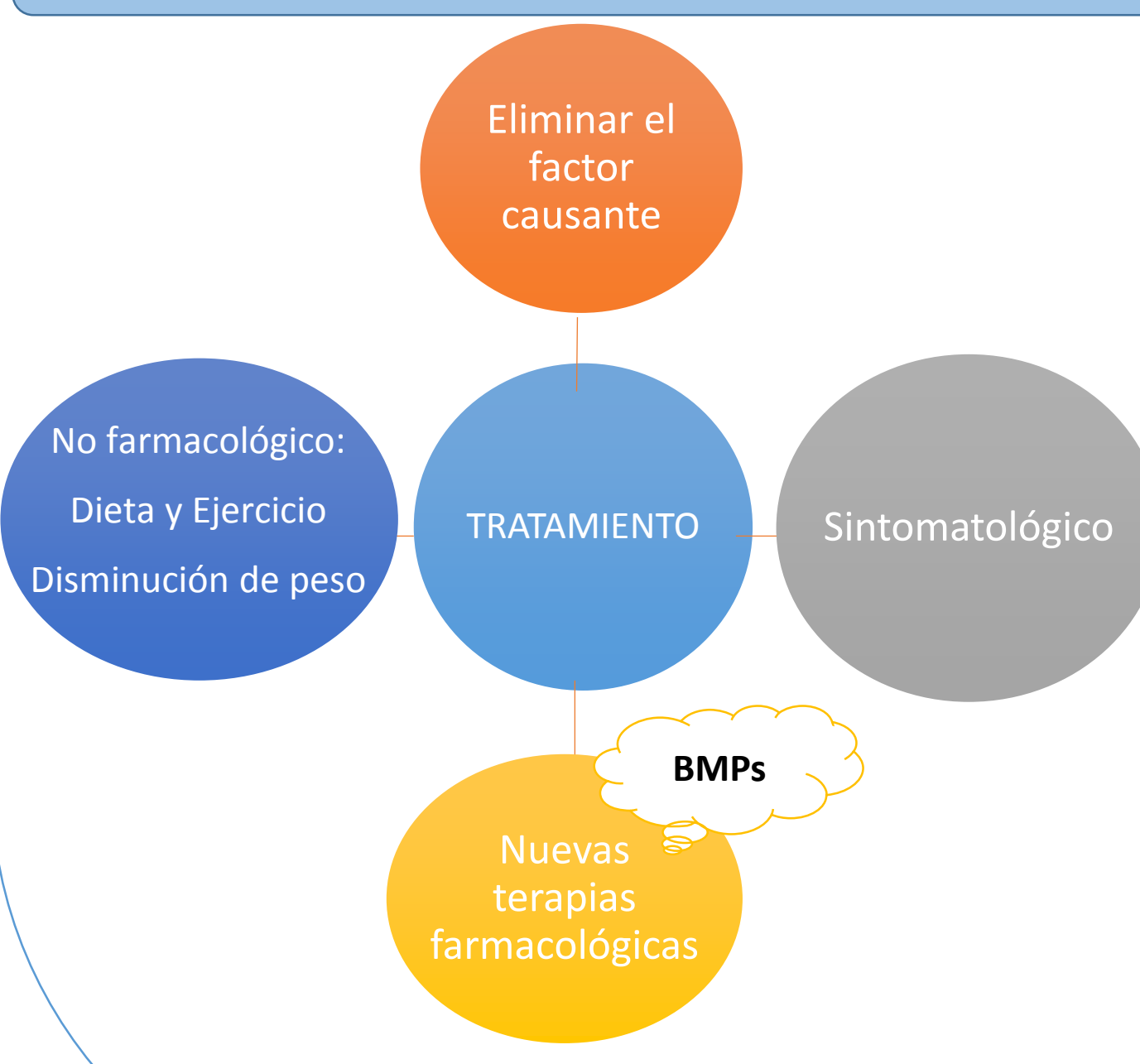


Figura 5: Cuantificación de niveles de colágeno y proteínas Smad en diferentes grupos fibróticos.

La desregulación del TGF- β 1 ha sido la principal diana para el tratamiento de la fibrosis, sin embargo, según estos estudios, podrían utilizarse sustancias, preparados o moléculas que aumentasen de alguna manera la cantidad de BMP-7 y así por medio de su vía de señalización disminuir la progresión de la fibrosis hepática antagonizando la actividad del TGF- β 1. Con estos resultados se concluyó que la presencia de la BMP-7 se ve favorecida con estas sustancias, Cpd 861, en un hígado fibrótico, y además se consiguió una regulación negativa de la señalización del TGF- β 1 y la consecuente disminución de la fibrosis, por lo que se podría decir, que una mejora de la fibrosis viene acompañada de un aumento de la BMP-7.

5. BMP-7 y BMP-9 en su papel de dianas farmacológicas.

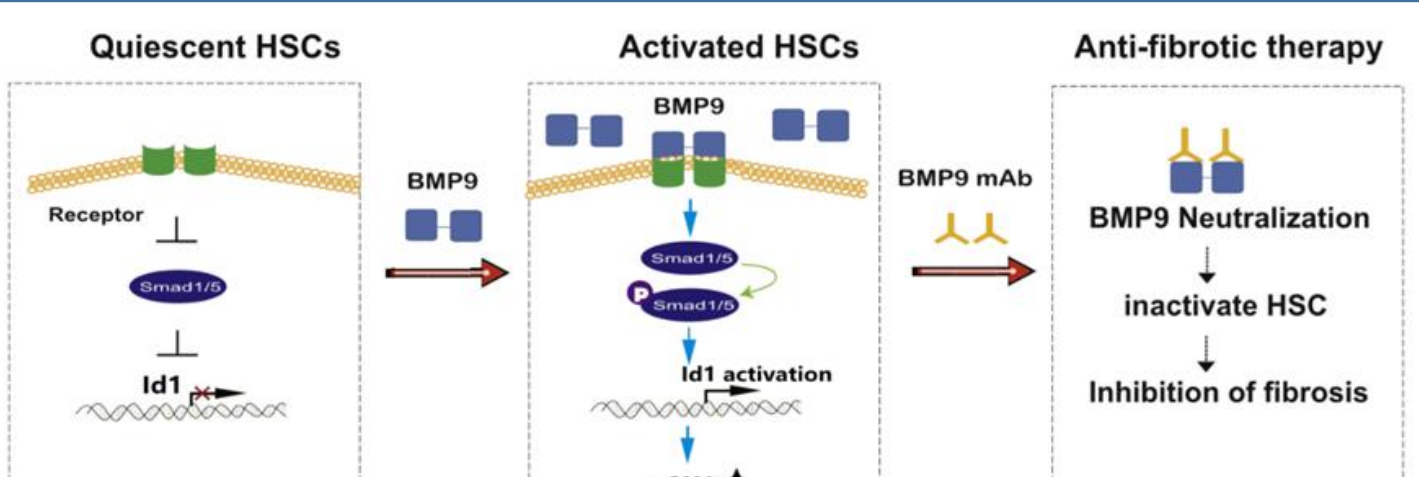


Figura 6: cadena de señales provocada por BMP-9 e las células estrelladas activadas en la fibrosis y la estrategia de bloqueo mediante anticuerpos.

La BMP-9 es una proteína proinflamatoria capaz de estimular la activación de genes que inducen la diferenciación de las células estrelladas en miofibroblastos, células que provocan que el hígado sufra fibrosis. Por tanto está demostrado que la BMP-9 está involucrada en la fibrosis. En estudios con ratones se consiguió sintetizar un marcador de BMP-9 que se inoculaba en animales según el grado de fibrosis que sufrieran y se vio que la concentración aumentaba. Además se inactivó la expresión génica de la BMP-9 mediante la inoculación de un adenovirus que portaba un gen silenciador del gen codificante para la BMP-9, disminuyendo su síntesis. Además se consiguió neutralizar la BMP-9 con un anticuerpo monoclonal, estudio cuyos resultados reflejaron una disminución de la activación de las HSCs y de la fibrosis.

CONCLUSIONES

- Se han desarrollado diferentes estrategias para prevenir la progresión de la fibrosis entre las que mediante una intervención positiva se potencia la síntesis y el mecanismo de acción de la BMP-7, favoreciendo la recuperación del tejido hepático. Mediante una intervención negativa en la fibrosis se neutralizaría la BMP-9 evitando así la progresión del tejido fibrótico.
- Los estudios y evidencias son muy escasos en pacientes y además este, es un proceso dinámico por lo que estas acciones podrían ser insuficientes para radicalizar la progresión maligna de la fibrosis.
- A pesar de las progresiones son necesarias más investigaciones para poder utilizar estas proteínas como dianas terapéuticas.

Fei Hou, R. L. (April de 2016). Attenuation of liver fibrosis by herbal compound 861 via upregulation of BMP-7/Smad signaling in the bile duct ligation model rat. *Molecular Medicine Reports*(13), 4335-4342.

Lydia Giannitrapani, M. S. (21 de June de 2014). Nanotechnology applications for the therapy of liver fibrosis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(23), 7242-7251.

Rao, S., Ugale, G. and Warad, S. (2013). Bone morphogenetic proteins: Periodontal regeneration. *North American Journal of Medical Sciences*, 5(3), p.161.

Carlos Ramos Abraham, C. B. (2004). El miofibroblasto, una célula en la patología pulmonar. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*, 17(3), 215-231.

Li, P., Li, Y., Zhu, L., Yang, Z., He, J., Wang, L., Shang, Q., Pan, H., Wang, H., Ma, X., Li, B., Fan, X., Ge, S., Jia, R. and Zhang, H. (2018). Targeting secreted cytokine BMP9 gates the attenuation of hepatic fibrosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1864(3), pp.709-720.

Wang SL, Yang CQ, Qi XL, Yuan M, Chang YZ, Yang L and Gao HJ: Inhibitory effect of bone morphogenetic protein-7 on hepatic fibrosis in rats, *Int J Clin ExpPathol* 6: 897-903, 2013.

Blanca Herrera, S. D.-H. (2014). Potential Roles of Bone Morphogenetic Protein (BMP)-9 in Human Liver Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 15, 5199-5220.

BIBLIOGRAFÍA