

MECANISMOS ANTICOLESTÁSICOS POSTTRANSCRIPCIONALES DEL ÁCIDO URSODESOXICÓLICO (AUDC) EN LA COLESTASIS INFLAMATORIA INDUCIDA POR LIPOPOLISACÁRIDOS (LPS)

Razori, MV⁽¹⁾; Maidagan, PM⁽¹⁾; Andermatten, R⁽¹⁾; Ruiz, ML⁽¹⁾; Roma, MG⁽¹⁾

⁽¹⁾Instituto de Fisiología Experimental (CONICET - UNR). Rosario, Argentina.

Introducción:

La colestasis inducida por sepsis es causada por la liberación de LPS de bacterias Gram - ; LPS estimula la producción de citoquinas proinflamatorias que, a su vez, alteran la expresión y localización de los transportadores canaliculares claves para la formación de la bilis, como Bsep (transportador de sales biliares) y Mrp2 (transportador de bilirrubina y glutatión). El AUDC es el tratamiento de primera elección para la mayoría de las enfermedades colestáticas, pero su eficacia terapéutica en la colestasis inducida por sepsis es desconocida.

Objetivo: Evaluar si, en un modelo de colestasis inflamatoria inducido por LPS in vivo, el AUDC es capaz de prevenir la falla secretora biliar, la elevación de enzimas séricas de colestasis y los cambios en la expresión, función y localización de los transportadores canaliculares relevantes para la formación de la bilis Bsep y Mrp2.

Metodología:

Ratas Wistar macho se dividieron al azar en 4 grupos experimentales: Control, AUDC (25 mg/Kg/día, i.p., 5 días), LPS (dosis total de 10 mg/Kg/día, i.p., los últimos 2 días) y AUDC + LPS. Se determinó la fosfatasa alcalina sérica (ALP), el flujo biliar (FB) y las velocidades de excreción de sales biliares (VESB) y de glutatión total (VEGSHT). Se analizó la expresión proteica total y en membrana plasmática de Bsep y Mrp2 por Western blot, y su localización tisular por inmunofluorescencia seguida de microscopía confocal.

Estadística: ANOVA, t de Student

Resultados (% de control; *p <0,05 vs. control; #p <0,05 vs. LPS):

El pretratamiento con AUDC de ratas tratadas con LPS redujo los niveles séricos de ALP en comparación con las tratadas sólo con LPS (200±16^{*#} vs. 280±16%^{*}) y aumentó la VESB (85±20%^{*#} vs. 58±10%^{*}), un hallazgo explicado por la mayor proporción de Bsep en la membrana plasmática (94±38%^{*#} vs. 39±11%^{*}). LPS redujo el FB (79±2%^{*}), la VEGSHtO (50±8%^{*}) y el contenido total de Bsep (52±8%^{*}) y Mrp2 (37±8%^{*}) en homogenado hepático, sin embargo, AUDC no mejoró estos parámetros. Los estudios de microscopía confocal demostraron una mayor localización de Bsep y Mrp2 en la membrana canalicular en los animales cotratados, comparados con los tratados sólo con LPS.

Conclusión:

El AUDC atenúa la retención hepática de sales biliares inducida por LPS mejorando la tasa secretora de las mismas. El efecto beneficioso del AUDC se produce a través de mecanismos posttranscripcionales que involucran el aumento de la localización en la membrana canalicular de Bsep, compatibles con su reconocido efecto pro-oxocítico y estabilizador de proteínas en membrana canalicular. Aunque parcial en sus mecanismos terapéuticos, el AUDC podría ser ideal para complementar terapias con ligandos de receptores nucleares de alta afinidad (ej. ácido obeticólico, espironolactona) que mejoren la expresión de los transportadores canaliculares, al brindarles una localización en membrana adecuada para que puedan ejercer su función secretora.