

OXIDO NITRICO Y PROLIFERACION CELULAR EN EL HIGADO

José M Mato y M Luz Martínez Chantar

Unidad de Metabólica, CIC bioGUNE, Parque Tecnológico de Bizkaia,
Edificio 801-A, 48160 DERIO

RESUMEN:

Una de las características más llamativas del hígado es la capacidad que tiene de regenerar después de haber sufrido una lesión. La regeneración hepática es consecuencia de la respuesta de los hepatocitos a factores de crecimiento tales como el Hepatocyte Growth Factor (HGF). Pero para que se produzca esta respuesta proliferativa es necesario que los hepatocitos pasen de un estado quiescente, insensible a factores de crecimiento, a otro proliferador, sensible a estas señales. La estimulación de la síntesis de óxido nítrico (NO) juega un papel clave en la sensibilización de los hepatocitos, si bien los mecanismos moleculares mediante los que el NO promueve la proliferación hepática no se conocen bien. Otro factor que juega un papel fundamental durante la proliferación hepática es la S-adenosilmetionina (SAME), aunque de nuevo los mecanismos que regulan esta acción de SAME no son bien conocidos. Hemos observado recientemente que la proliferación de los hepatocitos inducida por HGF está bloqueada por SAME. Consecuentemente, durante la proliferación hepática, inducida por ejemplo por la hepatectomía parcial, se produce un aumento de la síntesis de NO, y una reducción de la síntesis de SAME. Asimismo hemos observado una regeneración hepática anormal tras la hepatectomía parcial en ratones deficientes en la síntesis de SAM. La síntesis de SAME, a su vez, se encuentra regulada por NO: este gas inhibe la síntesis hepática de SAME mediante modificación de un residuo de cisteína (S-nitrosilación) de la enzima metionina adenosiltransferasa (MAT). El objetivo de este proyecto ha sido entender como SAME y NO interaccionan entre si y como la relación SAME/NO regula la proliferación hepática. Nuestros resultados demuestran que: 1) HGF induce la fosforilación de la proteína quinasa dependiente de AMP (AMPK); 2) que AMPK activa la translocación de HuR del núcleo al citosol; y 3) que el HuR citosólico aumenta la expresión de genes implicados en la progresión del ciclo celular, tal como ciclina A. Asimismo hemos demostrado que SAM bloquea este efecto de HGF sobre la proliferación de los hepatocitos facilitando la interacción de la fosfoproteína fosfatasa A2 (PPA2) con la AMPK. También hemos observado que en hepatocitos la AMPK fosforila y activa la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y, consecuentemente, aumenta los niveles hepáticos de NO. Consistentemente, hemos demostrado que en hepatocitos HGF induce la fosforilación y activación de eNOS, y que este efecto está inhibido por SAME. HGF estimula la fosforilación de eNOS por una segunda ruta que implica la activación de Akt y que no está regulada por SAM. Finalmente hemos demostrado que el NO producido por la eNOS hace a los hepatocitos más sensibles a la respuesta mitogénica del HGF. Es decir, nuestros resultados evidencian la existencia de un "loop" mediante el cual HGF induce la síntesis de NO a través de la fosforilación de eNOS vía la activación de AMPK y Akt, y el NO producido de esta manera inhibe la síntesis de SAM, lo cual favorece la fosforilación y activación de la AMPK lo cual, a su vez, induce la translocación de HuR del núcleo al citosol y la progresión del ciclo celular. De otra parte, SAME inhibe la fosforilación de AMPK dependiente de HGF estimulando la interacción de PP2A con la AMPK. En resumen, el cociente SAME/NO juega un papel fundamental en la regulación de la proliferación de los hepatocitos. En condiciones normales los niveles de SAME hepático son elevados y los hepatocitos se mantienen en un estado quiescente, no proliferador. En respuesta a una lesión hepática se estimula la síntesis de NO vía Akt, lo cual induce la inhibición de la síntesis de SAME y desbloquea el efecto que esta molécula ejerce sobre la fosforilación de AMPK dependiente de HGF. La activación de AMPK induce la translocación de HuR y la progresión del ciclo celular. Cuando la señal mitogénica finaliza, los niveles de NO se reducen y la síntesis de SAME se incrementa, lo cual produce la inactivación de la AMPK y, consecuentemente, la inhibición de la proliferación celular y la vuelta de los hepatocitos al estado quiescente.