eLIFE: Los neutrófilos, un eslabón que controla el reloj de nuestro hígado

08/12/2020

Investigadoras del CNIC han descubierto un mecanismo a través del cual se desarrolla la esteatosis hígado graso, uno de los principales factores de riesgo del cáncer de hígado.

Investigadoras del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) han descubierto un mecanismo a través del cual se desarrolla la esteatosis o hígado graso, uno de los p**rincipales factores de riesgo del cáncer de hígado**. El estudio, que se publica en eLife, financiado parcialmente por la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), desvela por primera vez que los neutrófilos actúan como "mensajeros circadianos" en el hígado, controlando su reloj interno y su metabolismo lipídico. El trabajo abre una nueva ventana terapéutica para el tratamiento de enfermedades hepáticas como la esteatosis.

Los ciclos de día-noche dictan el momento en el que los diferentes procesos biológicos ocurren en nuestro organismo: cuando comemos, cuando descansamos, etc. **Este ritmo interno biológico de 24 horas es lo que se conoce como ritmo circadiano. Alteraciones del ritmo circadiano se han asociado al aumento de la obesidad y sus enfermedades asociadas, así como a una mayor predisposición a padecer cánc**er. En concreto, el hígado ha demostrado ser especialmente sensible a los desfases horarios (conocidos como jet lag). Estos, causan desequilibrios metabólicos que van dar lugar a esteatosis, comúnmente llamada hígado graso. Este hígado graso puede desembocar en cirrosis y finalmente en cáncer hepático.

El estudio desvela por primera vez que los neutrófilos actúan como "mensajeros circadianos" en el hígado, controlando su reloj interno y su metabolismo lipídic*o*

Los neutrófilos, además de ser la primera línea de defensa de nuestro sistema inmune, tienen una función importante en el mantenimiento de distintos órganos. Estas células presentan una oscilación circadiana en sangre habiendo un número mayor por la mañana que por la noche. Esto también sucede en algunos tejidos como por ejemplo el intestino, donde controla la producción de moléculas inflamatorias.

El grupo de la Dra. **Guadalupe Sabio** ha demostrado que estas células inmunes son capaces de oscilar de manera circadiana en el hígado regulando el metabolismo de éste. El estudio demuestra por primera vez que los neutrófilos migran al hígado siguiendo un patrón circadiano y que controlan la producción de grasa por el hepatocito. "Por la mañana es el momento en el que encontramos altos niveles de neutrófilos en el hígado, y estos niveles se correlacionan con el aumento de triglicéridos hepáticos, así como de proteínas involucradas en la producción de lípidos, sin embargo, si bloqueamos ese aumento de neutrófilos los niveles de triglicéridos disminuyen y al igual que las proteínas involucradas en la lipogénesis. De esta forma el neutrófilo formaría parte de la maquinaria del reloj hepático, realizando por tanto labores de mantenimiento de este órgano" comenta la Dra. Sabio.

Una vez en el hígado los neutrófilos secretan una proteína, la elastasa, que, según explica la principal autora de este trabajo, **María Crespo**, "regula tanto genes que intervienen en el control del reloj biológico, como genes involucrados en el metabolismo del hígado". De hecho, las autoras ya habían visto que la eliminación de esta vía está asociada a una mayor predisposición al cáncer hepático.

Las autoras del trabajo también han demostrado que este mecanismo podría existir en humanos. La Dra. Magdalena Leiva indica que han comprobado en biopsias de hígado que en las personas "la elastasa activa las mismas vías de señalización que en los ratones y, por tanto, podemos ser susceptibles al mismo mecanismo de regulación por el sistema inmune".

El trabajo abre una nueva ventana terapéutica para el tratamiento de enfermedades hepáticas como la esteatosis.

Estos descubrimientos sitúan a los neutrófilos como nuevos miembros activos y cruciales en el control metabólico y circadiano del hígado. Podrían llegar a ser una nueva diana terapéutica para el tratamiento de enfermedades metabólicas como la esteatosis que suele desencadenar algunos tipos

de cáncer hepático.

El estudio ha contado con la financiación de la AECC.

- *Crespo, M., Gonzalez-Teran, B., Nikolic, I., Mora, A., Folgueira, C., Rodriguez, E., . . . Sabio, G. (2020). Neutrophil infiltration regulates clock-gene expression to organize daily hepatic metabolism. Elife, 9, e59258. doi:10.7554/eLife.59258*

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/elife-neutrofilos-un-eslabon-que-controla-reloj-nuestro-higado