

Células de Kupffer y hepatopatía alcohólica

F. J. Cubero y N. Nieto

Departamento de Medicina. Unidad de Hepatología. Mount Sinai School of Medicine. Nueva York, EE.UU.

RESUMEN

Las hepatopatías son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Uno de los componentes esenciales de la compleja red que lleva al desarrollo de la hepatopatía alcohólica es la activación de las células de Kupffer por endotoxinas y otros mediadores solubles. El consumo de alcohol induce un estado de "escapes digestivos" que aumenta los niveles de endotoxinas en plasma e hígado. Cuando las células de Kupffer se activan, interactúan con un complejo de proteínas situado en la vía de señalización de las membranas extracelulares para producir toda una serie de factores solubles, como citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, metabolitos de la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa y especies reactivas del oxígeno como el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y el óxido nítrico, todos los cuales ejercen efectos paracrinos fisiológicamente diversos y fundamentales sobre todos los demás tipos de células del hígado, produciendo en última instancia la lesión hepática. Las células de Kupffer son también esenciales para la respuesta homeostática del hígado a las lesiones, ya que, al presentarse cambios celulares degenerativos, responden de inmediato a la agresión y liberan mediadores que orquestan las reacciones inflamatorias y reparadoras. Así, las respuestas homeostáticas comienzan por los mediadores que proceden de las células de Kupffer, que, a nivel celular, se encuentran en la base de los mecanismos de defensa y reparadores del hígado frente a las lesiones. Para poder comprender mejor el papel de las células de Kupffer en el inicio de la lesión hepática, se están empleando cultivos celulares (p. ej., co-cultivos) y modelos animales en los que dichas células de Kupffer se encuentran inactivadas. Es-

tos estudios están proporcionando resultados prometedores, ya que están contribuyendo a progresar en nuestros conocimientos sobre la hepatopatía alcohólica.

Palabras clave: Células de Kupffer. Hepatopatía alcohólica. Especies reactivas de oxígeno. Lipopolisacárido. Células estrelladas del hígado.

ABREVIATURAS (POR ORDEN ALFABÉTICO)

Hepatopatía alcohólica (HA); ácido araquidónico (AA); antígeno carcinoembrionario (ACE); c-Jun-cinasa (JNK); ciclooxigenasa (COX); dilinoleoilfosfatidilcolina (DLPC); gen precoz-inmediato 1 (Egr-1); endotoxina o lipopolisacárido (LPS); ácido etilenediamino-tetra-acético (EDTA); membrana extracelular (MEC); proteincinasa regulada por señales extracelulares 1/2 (ERK1/2); glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH); glutatión (GSH); glutatión disulfuro (GSSG); glutatión-S-transferasa (GST); células estrelladas del hígado (CEH); radical hidroxilo (OH[•]); leucotrienos (LT); lipooxigenasa (LOX); lipoproteína de baja densidad (LDL); proteína transportadora de LPS (LBP); complejo mayor de histocompatibilidad (MHC); nitrato (NO₃⁻); óxido nítrico (NO); óxido-nítrico-sintasa (NOS); nitrito (NO₂⁻); factor nuclear kappa beta (NF-κB); citocromo P₄₅₀ 2E1 (CYP2E1); peroxinitrito (ONOO⁻); fosfolipasa A₂ (PLA₂); factor activador de plaquetas (PAF); factor de crecimiento derivado de las

Financiado por la beca US Public Health Service 1R01 DK 069286-01A1 del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

plaquetas (PDGF); propiltiouracilo (PTU); prostaglandina D₂ (PGD₂); prostaglandina E₂ (PGE₂); prostaglandina H₂ (PGH₂); especies reactivas de oxígeno (ROS); anión superóxido (O₂⁻); superóxido-dismutasa (SOD); factor transformador del crecimiento beta (TGF-β); receptor transmembranoso de tipo peaje (TLR); factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α); lipoproteína de muy baja densidad (VLDL).

ARQUITECTURA GENERAL DEL HÍGADO

En el hígado existen cinco tipos de células diferentes que ocupan alrededor del 80% del volumen hepático. El 20% restante del volumen hepático está formado por el espacio y la matriz extracelular. Entre las células del hígado, los hepatocitos son los de mayor tamaño y los más abundantes, ya que representan cerca del 50-60% del volumen hepático total y dos tercios del total de células hepáticas. Los otros cuatro tipos celulares se denominan células no parenquimatosas o de los sinusoides hepáticos. Su tamaño es más pequeño que el de las parenquimatosas y su número es menor (1).

Las células de los sinusoides hepáticos desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la función hepática en condiciones tanto fisiológicas como patológicas (2). Entre estas células figuran las células endoteliales, las células de Kupffer, las células estrelladas (células almacenadoras de grasa o células de Ito) y las células con hoyos (células NK). Esta revisión se centrará en el papel de las células de Kupffer.

CÉLULAS DE KUPFFER

Las células de Kupffer son macrófagos específicos del hígado: el primero que las identificó en este órgano fue von Kupffer (1876) (3). Se trata de células que tienen una forma ameboide y que se adhieren a la superficie de las células endoteliales de los sinusoides fenestrados. En el citosol de las células de Kupffer hay una serie de cuerpos densos y de vacuolas de diversos tamaños poco densas a los electrones, incluidos lisosomas. El citosol también contiene aparato de Golgi, vesículas recubiertas, vesículas de pinocitosis, ribosomas, centriolos, microfilamentos y microtúbulos (4). El núcleo de las células de Kupffer es ovoide o indentado, a veces lobulado (5). En la superficie de las células se observan estructuras vermiformes, un manto borroso, microvellosidades y pseudópodos que son componentes estructurales característicos de las células de Kupffer implicadas en los mecanismos endocíticos (6). Las células de Kupffer incorporan las partículas grandes, como eritrocitos y bacterias, por fagocitosis y las partículas pequeñas y moléculas mediante vesículas pinocitarias (7-12).

Se observa actividad de peroxidasa en el retículo endoplásmico rugoso, la envoltura nuclear y las membranas

fenestradas (13,14). La mayoría de las células de Kupffer muestran un patrón de peroxidasa endógena que es típico de los macrófagos tisulares residentes y se tiñen positivamente con marcadores macrofágicos tales como ED1, ED2 y Ki-M2R en las ratas y F4/80 en los ratones (6,15). Otros marcadores son la presencia de inducibilidad de los antígenos de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) (16), de glucoproteínas de los receptores de fructosa y galactosa (17,18), de actividad de peroxidasa y de la capacidad de fagocitar partículas de látex marcadas con fluorescencia (19). Las células de Kupffer muestran elevada actividad de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PDH), que desempeña un papel importante en la respuesta metabólica a la fagocitosis. Una enzima clave que aparece en las células de Kupffer es la NADPH-oxidasa, que interviene decisivamente en el desarrollo de la lesión hepática inducida por alcohol (20). Las enzimas del citocromo P₄₅₀, y concretamente la P₄₅₀2E1 (CYP2E1), se expresan también en las células de Kupffer. Además, la glutatión peroxidasa y varias isoformas de la enzima glutatión-S-transferasa (GST) podrían capacitar a las células de Kupffer para desintoxicar sustancias potencialmente hepatotóxicas (21-23).

FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS DE KUPFFER

Las células de Kupffer tienen muchas funciones específicas que resultan esenciales para la conservación de la homeostasis hepática en diversas circunstancias. La endocitosis, fundamental para mantener la homeostasis, no sólo es esencial para la obtención de varias proteínas (plasmáticas) y otros materiales hemáticos, sino que la captación de estas sustancias mediante receptores está directamente acoplada a una respuesta metabólica que lleva a la producción de citocinas y eicosanoides. Tanto las citocinas como los eicosanoides pueden actuar posteriormente de forma autocrina y/o paracrina.

El aclaramiento circulatorio de partículas con terminación galactosa se realiza mediante un receptor específico de galactosa que contienen las células de Kupffer (24). El receptor de manosa/N-acetilglucosamina está probablemente implicado en el aclaramiento de partículas mayores con manosa expuesta, como son microorganismos potencialmente peligrosos del tipo de las bacterias, las levaduras y los parásitos (25). Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) las captan casi exclusivamente las células de Kupffer (26). Las células de Kupffer poseen un receptor adicional que se une a las LDL oxidadas, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y la lipoproteína A (27-29).

Como las células endoteliales, las células de Kupffer se unen a los complejos inmunitarios de IgG, lo que puede contribuir significativamente a la defensa del huésped normal (30,31). La captación de complejos inmunitarios de IgA está mediada por un receptor específico presente en las células de Kupffer que reconoce la porción Fc de la

IgA (32,33). En varias afecciones patológicas, como la cirrosis biliar primaria, la ictericia obstructiva y el consumo de etanol, la capacidad de las células de Kupffer para captar complejos inmunitarios de inmunoglobulinas se reduce, lo que puede llevar a reducir la capacidad de defensa del huésped. Las células de Kupffer poseen receptores para los componentes del complemento C1q y C3b (30, 34). Los factores del complemento se adhieren a las inmunoglobulinas (35), el ADN, las bacterias y las plaquetas (36-38). Las células de Kupffer humanas expresan también varios receptores del complemento y receptores CR1, CR3 y CR4, lo que confiere a las células de Kupffer una capacidad óptima para retirar de la circulación complejos recubiertos de complemento (39).

Los efectos del factor de activación de plaquetas (PAF) sobre el hígado están mediados por las células de Kupffer, ya que estas células poseen lugares de unión específicos para el PAF (40). El antígeno carcinoembrionario (ACE) es una glucoproteína procedente del tubo digestivo que las células de Kupffer retiran de la circulación (41). Estos lugares de unión podrían ser importantes para el desarrollo de metástasis hepáticas (42). Varios componentes celulares, como el ADN y las enzimas, son liberados en situaciones en las que mueren las células. El ADN puede retirarse de la circulación uniéndose a un receptor de las células de Kupffer sin opsonización (43).

AISLAMIENTO, PURIFICACIÓN Y CULTIVO DE LAS CÉLULAS DE KUPFFER

Uno de los primeros métodos desarrollados para aislar células de Kupffer se basaba en la captación *in vivo* de partículas de hierro por las mismas, la obtención de células de los sinusoides mediante lavado y la purificación de las células de Kupffer mediante imanes (44). Después se emplearon quelantes como el citrato, el tetrafenilborato o el ácido etilenediamínico-tetra-acético (EDTA) para preparar suspensiones de células hepáticas, aislándose las células de Kupffer cargadas de hierro mediante imanes (45-48). Estos métodos aportan cantidades pequeñas de células sinusoidales viables, mientras que seguía siendo un problema la contaminación por otras poblaciones celulares. Los procedimientos de aislamiento alternativos descritos por Berry y Friend (49) y Seglen y Gjessing (50) y modificados por Arahuetes y cols. (51) empleaban la colagenasa para la perfusión y dispersión del hígado. Se usaron para aislar simultáneamente las células parenquimatosas y no parenquimatosas de un mismo hígado. La pronasa, que destruye preferentemente las células hepáticas parenquimatosas, puede usarse para digerir el hígado directamente o puede emplearse además de la digestión por colagenasa.

Cuando la elutriación centrífuga se introdujo en el protocolo, el rendimiento fue mucho mayor, ya que se minimizó la contaminación de las fracciones de células endoteliales y de Kupffer por los linfocitos hemáticos y las

llamadas flictenas (52). Se han descrito gradientes de densidad de Percoll, seguidos de la adherencia selectiva de las células de Kupffer y endoteliales, con el fin de obtener fracciones celulares puras a partir de las suspensiones brutas de células hepáticas no parenquimatosas (53). El método de elección habitual para separar las células de Kupffer y endoteliales de las células estrelladas es la elutriación centrífuga tras un gradiente inicial en Histodenz o Nycodenz (54).

Finalmente, la separación mediante sedimentación por velocidad, que se basa en las mismas propiedades físicas que la elutriación, normalmente proporciona resultados menos satisfactorios a no ser que se empleen equipos de alta resolución. Además, disminuye la viabilidad de ambas fracciones celulares, ya que se precisan tiempos mayores (55). Estas células cultivadas siguen siendo capaces de fagocitar partículas coloidales de carbón y látex y pueden conservar sus funciones de tipo endocitótico durante al menos dos semanas de cultivo.

HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA (HA) Y CÉLULAS DE KUPFFER

Endotoxina

La hepatopatía alcohólica (HA) constituye una lesión hepática en la que pueden diferenciarse varias fases: esteatosis, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis alcohólica y cirrosis (56). Las células de Kupffer desempeñan un papel importante en el daño hepático inducido por el alcohol. El alcohol aumenta la permeabilidad del tubo digestivo a la endotoxina o lipopolisacárido (LPS), uno de los elementos principales de la membrana externa de las bacterias gramnegativas, que desencadena diversas reacciones inflamatorias, incluida la liberación de citocinas proinflamatorias y otros factores solubles (11). Adachi y colaboradores mostraron que la inactivación de las células de Kupffer mediante cloruro de gadolinio previene la aparición de las primeras lesiones hepáticas inducidas por el alcohol, observando una reducción simultánea de la inducción de la CYP2E1 por el etanol (57). También mostraron que la esterilización intestinal con antibióticos (polimixina B y neomicina) podía prevenir la lesión hepática inducida por alcohol al reducir las bacterias intestinales y disminuir el riesgo de endotoxemia (58).

En los mamíferos se han detectado múltiples receptores de LPS, incluidas dos glucoproteínas: LBP y CD14. La CD14 se une al complejo de la proteína transportadora de LPS (LPS-LBP), pero por sí misma no es capaz de iniciar la señal de activación a través de la membrana (6). Se ha postulado que los complejos LPS/CD14 interactúan con un receptor transmembranoso de tipo peaje (TLR) que sería el responsable de la transducción de señal (59).

Los datos tanto *in vivo* como *in vitro* indican que la exposición crónica al etanol sensibiliza a las células de Kupffer al menos frente a algunas de las respuestas me-

diadas por LPS. Por ejemplo, el consumo crónico de etanol aumenta la susceptibilidad de las ratas a la lesión hepática inducida por LPS (60). Hijioka y cols. mostraron que la ingesta de etanol en grandes cantidades inactivaba rápidamente los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje en las células de Kupffer, las cuales se activaban para liberar otros mediadores críticos (61). De esta forma, la inactivación de estos canales podría formar parte de los mecanismos por los que se produce la tolerancia rápida al etanol (62).

Shibayama y cols. mostraron que la administración aguda de etanol potenciaba la hepatotoxicidad por la endotoxina. En su trabajo, las células de Kupffer aisladas 24 horas después de la administración de etanol se habían sensibilizado al LPS, como reflejaban el mayor Ca^{2+} intracelular, la producción de factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF-}\alpha$) y los grandes aumentos de la CD14. Todos estos efectos se bloqueaban con antibióticos, lo que indica que la sensibilización de las células de Kupffer por el etanol está también mediada por el LPS procedente del tubo digestivo (63).

Estrés oxidativo

El estrés oxidativo causado por la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) durante el consumo de alcohol se ha señalado como uno de los mecanismos principales de la lesión hepática inducida por alcohol (56, 61-71). Las ROS pueden producirse por la acción de diversas enzimas, incluidas –aunque no exclusivamente– las enzimas CYP2E1, NADH/NADPH-oxidasa, xantina-oxidasa y las de las vías del araquidónico, como la lipooxigenasa (LOX) y la ciclooxigenasa (COX). La inducción de la producción de ROS también pueden desencadenarla las mitocondrias dañadas, como ocurre en la HA (72-76).

Las células de Kupffer contienen superóxido-dismutasa (SOD), que dismuta el $\text{O}_2^{\cdot-}$ (anión superóxido) para originar H_2O_2 . El H_2O_2 y el $\text{O}_2^{\cdot-}$ pueden interactuar mediante la reacción de Fenton para producir radicales más potentes y citotóxicos, como lo es el OH^{\cdot} (radical hidroxilo) (77). Sin embargo, en condiciones no patológicas, la acumulación intracelular de OH^{\cdot} se ve también limitada, pues el H_2O_2 se metaboliza por la glutatión-peroxidasa y/o la catalasa para generar H_2O y O_2 . Así, junto con el glutatión (GSH), la SOD, la glutatión-peroxidasa y la catalasa son los principales sistemas enzimáticos endógenos antioxidantes que limitan la acumulación intracelular de $\text{O}_2^{\cdot-}$ y H_2O_2 durante el metabolismo aeróbico normal (78).

Se ha observado que la óxido-nítrico-sintasa (NOS) modula los niveles de ROS en distintas células (79,80). La NOS tiene tres isoformas: dos se expresan de forma constitutiva (endotelial y neuronal; eNOS y nNOS, respectivamente) y la otra es una isoforma inducible (iNOS). El óxido nítrico (NO) generado por la NOS pue-

de interactuar con el $\text{O}_2^{\cdot-}$. Esta vía de desintoxicación del $\text{O}_2^{\cdot-}$ no da lugar a la formación de H_2O_2 , lo que la convierte en una ruta de degradación más benigna que la de la SOD. Sin embargo, uno de los posibles productos de esta reacción, que ha despertado mucha atención, es el peroxinitrito (ONOO^{\cdot}), un potente oxidante. El ONOO^{\cdot} se ha visto implicado como agente causal en muchos procesos patológicos (81-84). Por otra parte, el ONOO^{\cdot} se ha visto implicado como agente protector (85-87). En este último caso puede recombinarse espontáneamente para dar nitrato (NO_3^-) o degradarse para producir radicales de tipo OH y nitrito (NO_2^{\cdot}).

Cuando se beben grandes cantidades de etanol, las células de Kupffer están preparadas para una mayor liberación de ROS, gracias en parte a la activación del complejo de ROS, gracias en parte a la activación del complejo de ROS, gracias en parte a la activación del complejo de ROS, tales como el $\text{O}_2^{\cdot-}$, el OH^{\cdot} y el H_2O_2 (88). Se han detectado lípidos peroxidados y disfunciones mitocondriales en modelos animales y seres humanos expuestos a dosis agudas de alcohol (72-76,89,90). La administración aguda de etanol aumenta también el ARNm de la iNOS en los hepatocitos y en las células de Kupffer (68). Se produce también una disminución de los niveles del GSH junto a un aumento de los niveles de glutatión disulfuro (GSSG) (68,91). Sin embargo, el efecto del consumo crónico de etanol sobre los niveles hepáticos de GSH es complejo, ya que se han publicado tanto la ausencia de cambios, como su disminución e incluso aumentos de su concentración hepática (64,67,68,70,72-76,89,90,92,93).

El consumo crónico de etanol aumenta la actividad de iNOS en el citosol y puede aumentar la producción de $\text{O}_2^{\cdot-}$ mediante la activación o aumentando los niveles de CYP2E1, xantina-oxidasa, NADPH-oxidasa o mitocondrias dañadas, dando lugar a una mayor producción de NO y $\text{O}_2^{\cdot-}$. Se ha observado que los suplementos dietéticos de fosfatidilcolina atenúan la fibrosis inducida por etanol, actuando como "desagüe" para los radicales libres (94).

Papel de los eicosanoides

Las células de Kupffer sintetizan eicosanoides y son las responsables de alrededor del 65% del total de eicosanoides producidos por el hígado (95). El ácido araquidónico (AA) puede liberarse de la membrana celular por acción de la fosfolipasa A_2 (PLA_2). Esta enzima se activa al aumentar la concentración intracelular de Ca^{2+} , mientras que los niveles intracelulares aumentados de AMPc inhiben la PLA_2 (96). La COX_2 cataliza la conversión del ácido araquidónico en prostaglandina H_2 (PGH_2), la cual posteriormente se convierte en otras prostaglandinas y tromboxanos, la llamada *vía de la ciclooxigenasa* (97). La COX_2 es inducida por la endotoxina, las citocinas y el estrés oxidativo (98). La conversión del AA por la COX y otras enzimas posteriores lleva a la producción de leu-

cotrienos; es lo que se conoce por el nombre de la *vía de la lipooxigenasa* (59).

Los leucotrienos y las prostaglandinas se denominan eicosanoides. El principal producto de las células de Kupffer es la prostaglandina D₂ (PGD₂), que representa el 55% del total de eicosanoides producidos por dichas células (96). Las células de Kupffer carecen de capacidad para producir leucotrienos (LT) muy potentes, como LTB₄ o LTC₄ (99). El LPS es eliminado principalmente por las células de Kupffer activadas, lo que determina que se produzcan aumentos rápidos de la COX₂ y del Ca²⁺ intracelular y que este último a su vez active a la PLA₂ (96). El aumento de la prostaglandina E₂ (PGE₂) hace que se acumulen triglicéridos en los hepatocitos y que se produzca una esteatosis hepática (97). Se trata de una vía que forma parte de los numerosos procesos fisiológicos por los que el etanol provoca el hígado graso (100,101). Las alteraciones del estado metabólico hepático durante la ingesta de grandes cantidades de etanol se ha atribuido también a la liberación por las células de Kupffer de mediadores tales como las prostaglandinas. Este efecto puede atenuarse con el empleo del fármaco antitiroideo propiltiouracilo (PTU) (94).

Papel de las citocinas y del factor nuclear kappa B (NF-κB)

La producción de citocinas inflamatorias es un proceso que se encuentra regulado a diversos niveles, incluyendo tanto la transcripción, como de la traducción o de la secreción. Estudios mecanicistas han demostrado que la endotoxina se une al complejo LPS CD14/TLR4 de las células de Kupffer activando el factor nuclear kappa beta (NF-κB), lo que a su vez determina la producción de TNF-α y la lesión hepática (102-104). Cada vez contamos con más pruebas experimentales a favor de que la señalización del TNF-α aumenta la producción de ROS en las mitocondrias del hepatocito a través del ciclado de la ubiquinona por medio de la cadena de transporte de electrones (105-107).

Estudios recientes en roedores han confirmado que el TNF-α de las células de Kupffer interviene en la patogenia de la lesión hepática producida por el alcohol (102), ya que han demostrado una mayor inmunotinción del TNF-α, IL-1, IL-6 y la IL-8 en las células epiteliales de los conductos biliares y las células de Kupffer (108).

En las células sin estimular, el NF-κB, un factor de transcripción muy generalizado, se encuentra secuestrado en el citoplasma por la familia de inhibidores Iκβ (59). Durante la estimulación, el Iκβ se fosforila y se libera del NF-κB. Tras ello, el NF-κB se transloca al núcleo, donde se une a los elementos cis del promotor de genes diana tales como el del TNF-α y otras citocinas proinflamatorias (109).

La estimulación de los macrófagos con LPS activa las tirosina-cinasas, la proteína-cinasa C, el NF-κB y diver-

sos miembros de la familia de las proteína-cinasas activadas por mitógenos, como la proteína-cinasa regulada por señales extracelulares 1/2 (ERK1/2), la p38 y la c-Jun-cinasa (JNK) (110). El consumo crónico de etanol regula diferencialmente la expresión de TNF-α e IL-1 en las células de Kupffer. Estas respuestas diferenciales se asocian a un deterioro de la activación del NF-κB por el LPS, lo que se contrarresta con una mayor activación de la ERK1/2 y del gen precoz-inmediato 1 (Egr-1) (111).

La dilinoleoilfosfatidilcolina (DLPC) reduce la producción de TNF-α inducida por el LPS en las células de Kupffer de las ratas alimentadas con etanol al bloquear la activación de p38, ERK1/2 y NF-κB (112). La DLPC reduce también la inducción del TNF-α por el acetaldehído, un metabolito tóxico producto de la oxidación del etanol (57). El hierro se ha venido implicando desde hace mucho tiempo en la patogenia de las hepatopatías crónicas, incluida la HA. Se cree que el hierro se acumula en la inflamación crónica del hígado, que cataliza la lesión oxidativa mediada por radicales hidroxilo y que activa la vía del NF-κB (102).

Efectos paracrinos sobre las células estrelladas del hígado

Las células de Kupffer activadas liberan una serie de agentes solubles, incluidas citocinas como el factor transformador del crecimiento beta (TGF-β), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el TNF-α, además de ROS y otros factores (113). Estos factores actúan sobre las células estrelladas del hígado (CEH), que se sitúan en el espacio parasinusoidal y almacenan la mayor parte de la vitamina A del organismo (114).

En el hígado normal, el espacio de Disse contiene una matriz electrodensa parecida a la membrana basal que es esencial para mantener la función diferenciada de todas las células residentes del hígado. Sin embargo, en la fibrosis hepática, el contenido total de colágenos y componentes no colagenosos aumenta enormemente y ello se acompaña de un cambio en el tipo de matriz extracelular que existe en el espacio subendotelial, el cual pasa de poseer un tipo parecido al de la membrana basal y densidad baja normal a un tipo intersticial que contiene colágenos fibrilares.

En condiciones normales, las CEH permanecen en reposo produciendo pequeñas cantidades de membrana extracelular (MEC), como la laminina y el colágeno del tipo IV, que son componentes esenciales de la membrana basal (115). Al exponerse a los factores solubles procedentes de los hepatocitos dañados y de las células de Kupffer activadas, las CEH pierden su contenido lípido (retinilpalmitato) y sufren una transición morfológica hacia células parecidas a los fibroblastos (70,98,116-121).

Las CEH activadas producen grandes cantidades de componentes de la matriz extracelular –p. ej., colágeno I– de forma acelerada, lo que se traduce en una reacción fi-

brogénica (70,98,116-121). Durante la intercomunicación de ambos tipos celulares hepáticos, mediada por distintas citocinas, especies reactivas de oxígeno y otros factores solubles, se inicia el daño hepatocelular que se sigue de fibrosis hepática.

En resumen, una cuestión conceptual que ha surgido en el campo de la HA es la importancia que tiene la investigación sobre los tipos celulares hepáticos. Es bien sabido que las células de Kupffer participan activamente

en la patogenia de la HA. El papel de las células de Kupffer en las acciones proinflamatorias y citotóxicas se ha visto respaldado por distintas estrategias experimentales. Entre ellas destaca el desarrollo de modelos de co-cultivo de células de Kupffer con CEH que permiten investigar los efectos de diversos mediadores fibrogénicos. Se trata de una herramienta prometedora para el estudio de la HA, ya que ello permitirá encontrar estrategias para el tratamiento de esta enfermedad.