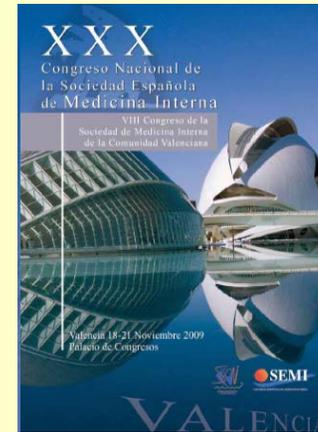


XXX Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna



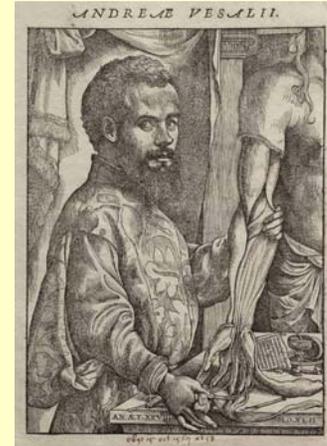
Alcohol, sistema inmune y hepatopatía alcohólica

Miguel Marcos Martín
Servicio de Medicina Interna II
Hospital Universitario de Salamanca

Consumo de alcohol y hepatopatía

Andrea Vesalio

De Humanis Corporis Fabrica (1543)



Matthew Baillie

“Cirrhosis (...) is commonly produced by a long habit of drinking spirituous liquors”

The Morbid Anatomy of the Human Body (1793)

Consumo de alcohol y hepatopatía

BRITISH MEDICAL JOURNAL

LONDON SATURDAY NOVEMBER 5 1949

LIVER DAMAGE PRODUCED BY FEEDING ALCOHOL OR SUGAR

Summary and Conclusions

In these experiments on white rats there is no more evidence of a specific toxic effect of pure ethyl alcohol upon liver cells than there is for one due to sugar. This conclusion is based

Best, C. H., W. S. Hartroft, C. C. Lucas and J. H. Ridout. Liver damage produced by feeding alcohol or sugar and its prevention by choline. Brit. Med. J. 2: 1101, 1949.

“Alcohol is not a hepatotoxin and its effects on the liver probably are secondary to an associated nutritional disturbance”

Klastkin G. Diseases of the liver. En: Principles in Internal Medicine, editado por T. R. Harrison. New York: McGraw-Hill Book Co., 1958, p. 1500.

Consumo de alcohol y hepatopatía

Gut, 1971, 12, 222-229

Progress report

Alcohol and the liver

THE AETIOLOGICAL ROLE OF ETHANOL

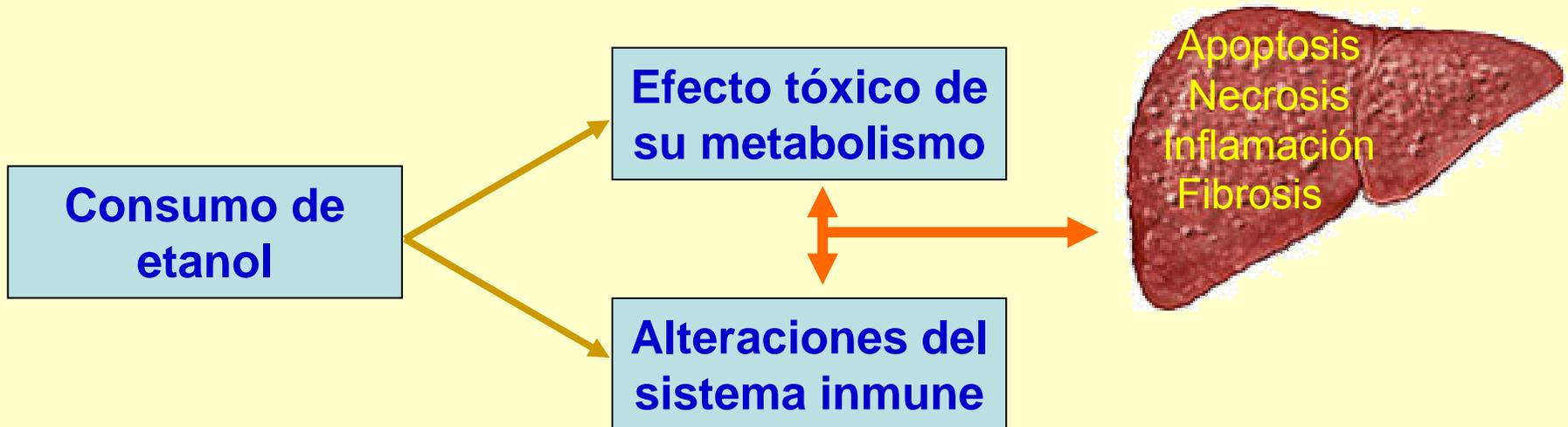
this protective role³⁸. Nevertheless, recent work by Lieber and Rubin has established beyond doubt that ethanol produces acute liver damage even in the presence of adequate dietary supplementation. This occurs in both normal subjects³⁹ as well as possibly in 'susceptible' individuals (alcoholics)²¹. An

Brunt W. P. Alcohol and the liver. Gut, 1971, 12, 222-29

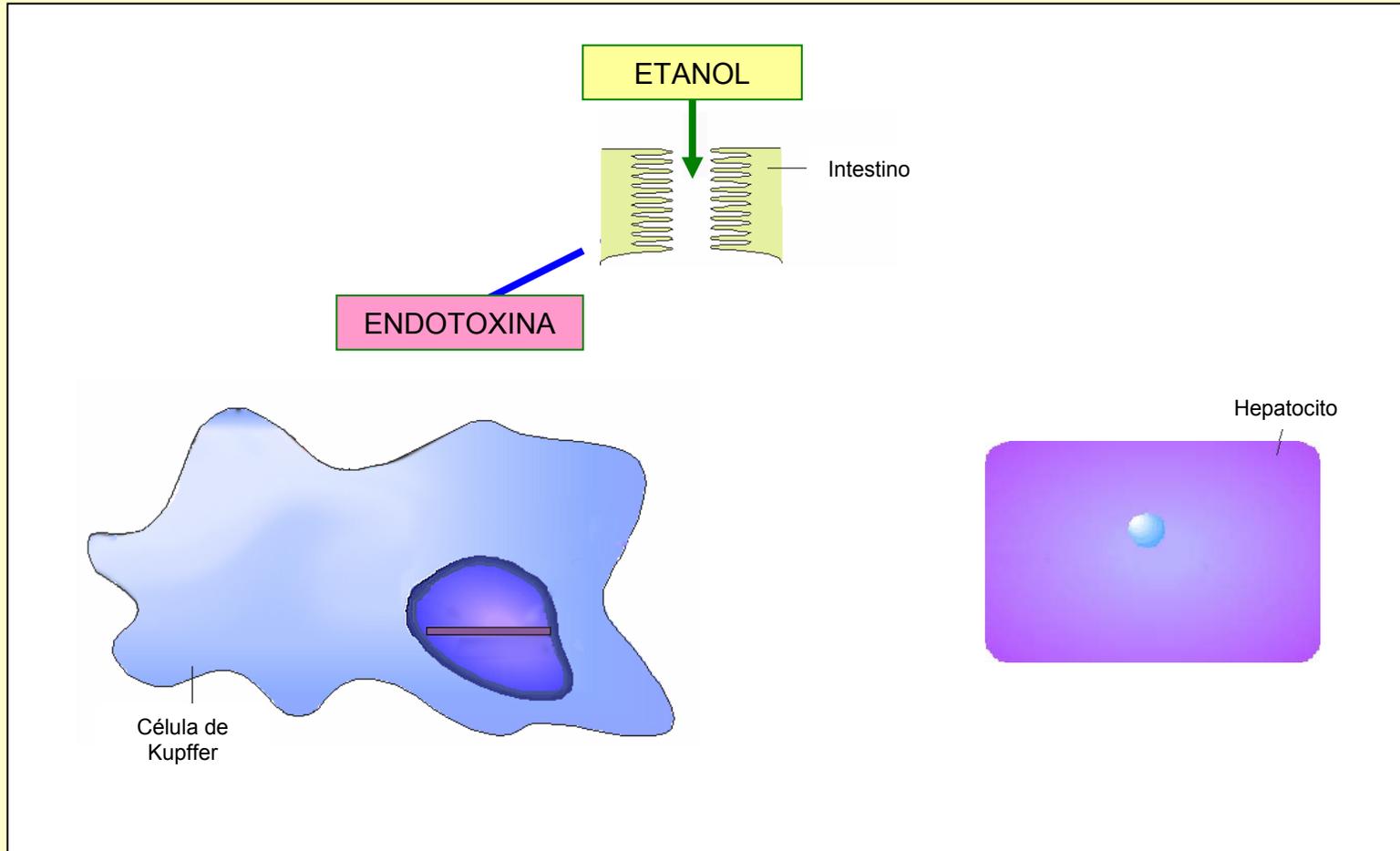
Consumo de alcohol y hepatopatía

El etanol provoca lesión hepática mediante,

- Daño directo a través de su metabolismo
- Por las alteraciones inducidas en la respuesta inmune específica e inespecífica

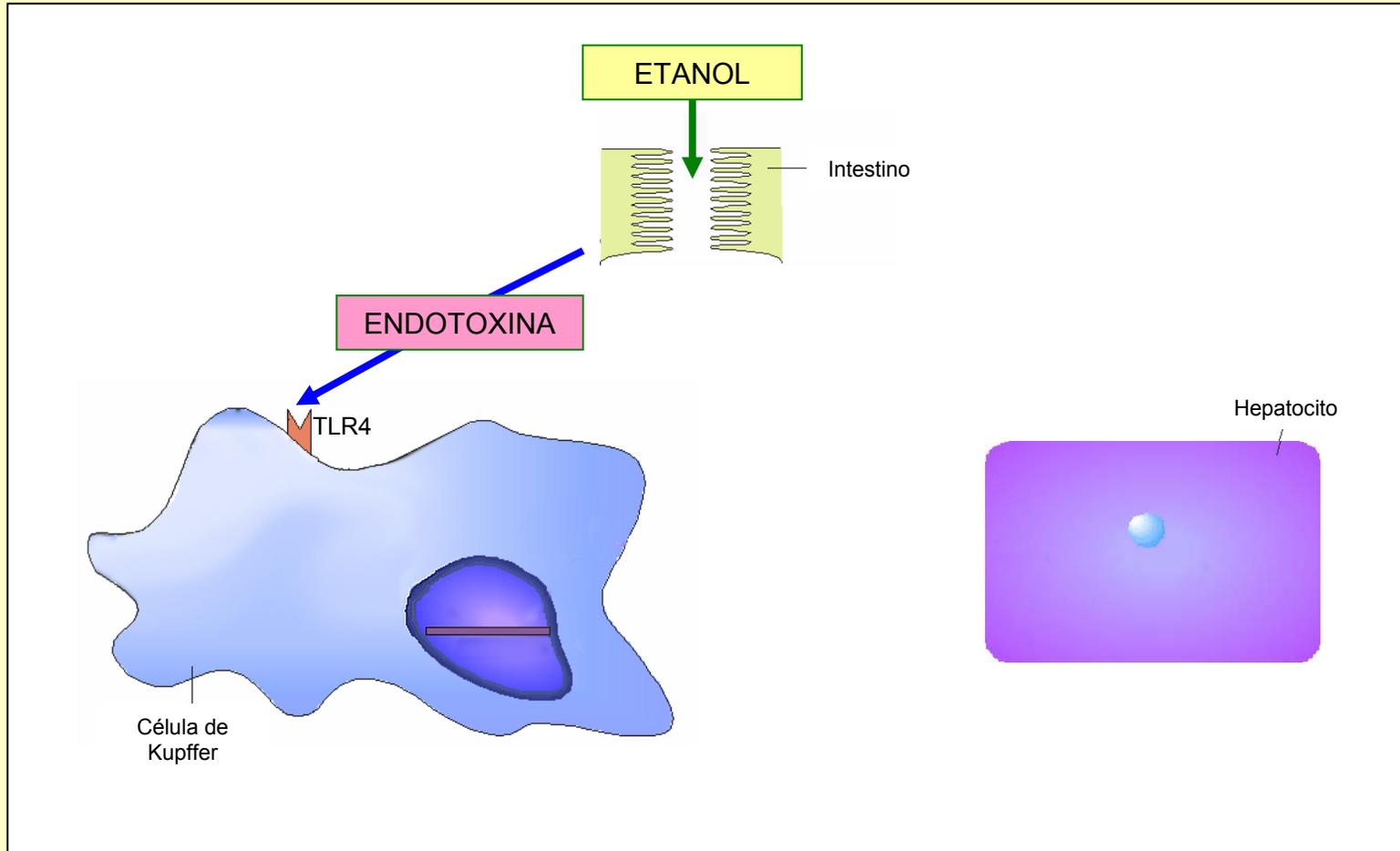


Respuesta inmune inespecífica



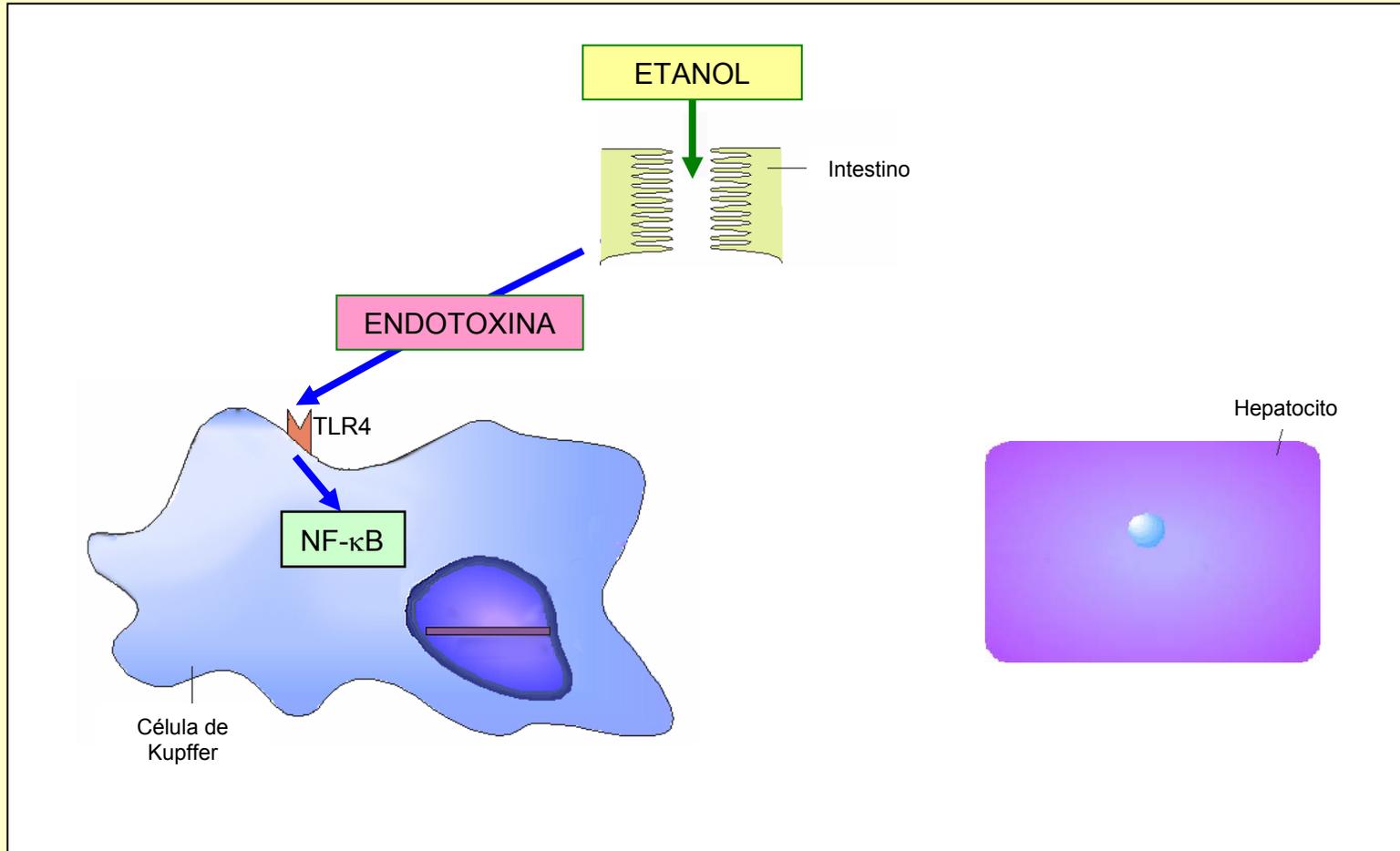
La activación de la célula de Kupffer desempeña un papel clave en la lesión hepática inducida por alcohol

Respuesta inmune inespecífica



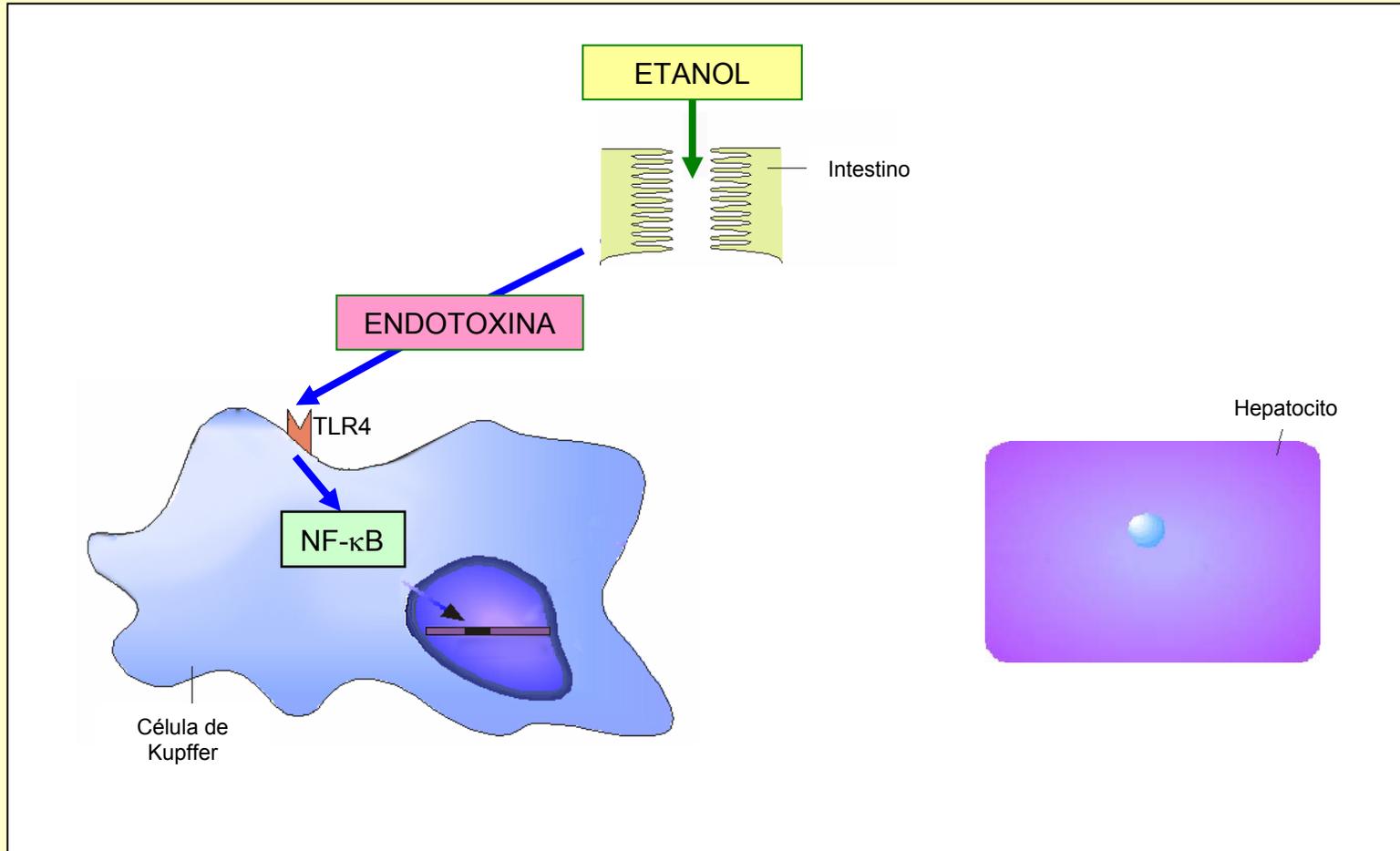
La activación de la célula de Kupffer desempeña un papel clave en la lesión hepática inducida por alcohol

Respuesta inmune inespecífica



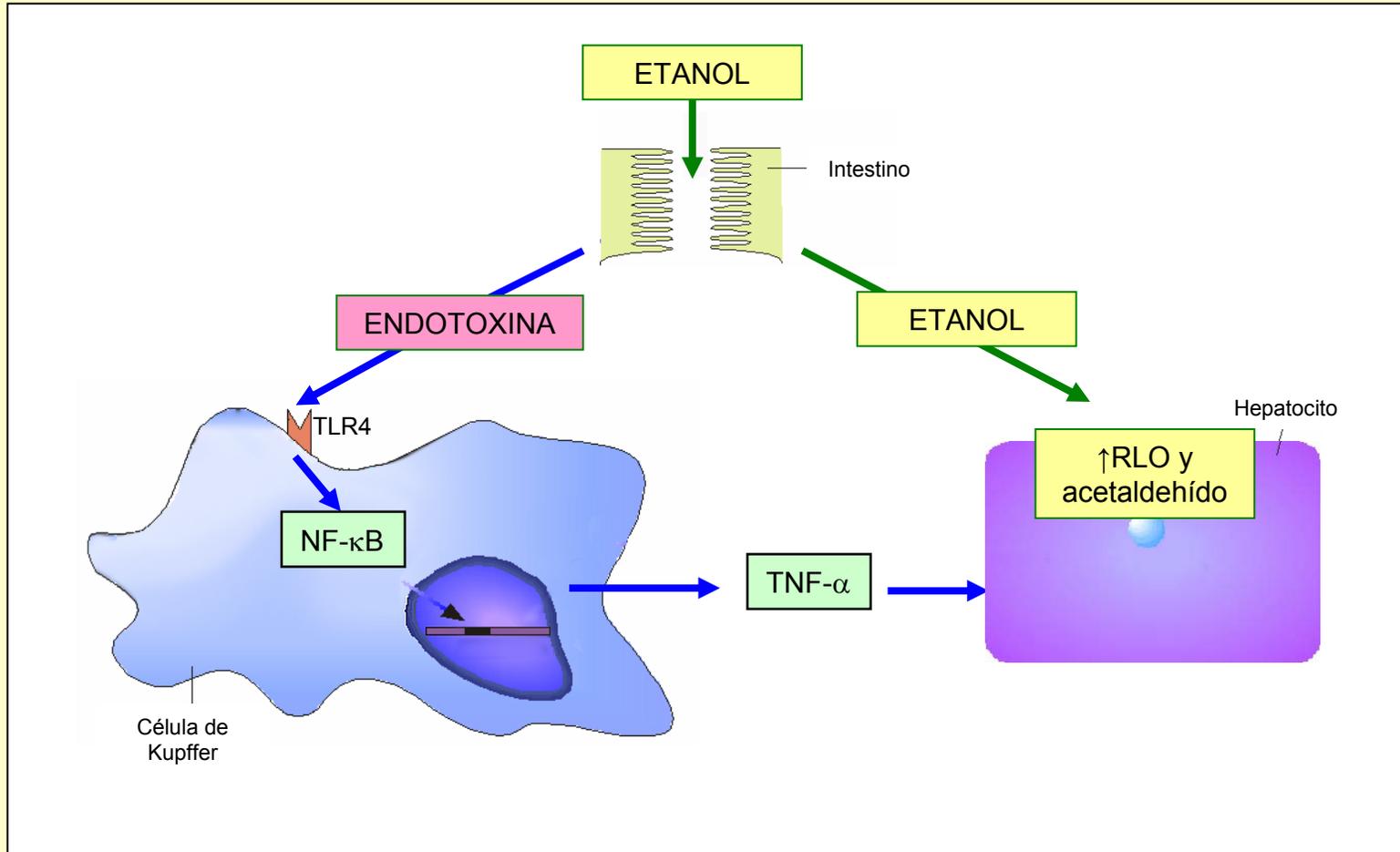
La activación de la célula de Kupffer desempeña un papel clave en la lesión hepática inducida por alcohol

Respuesta inmune inespecífica



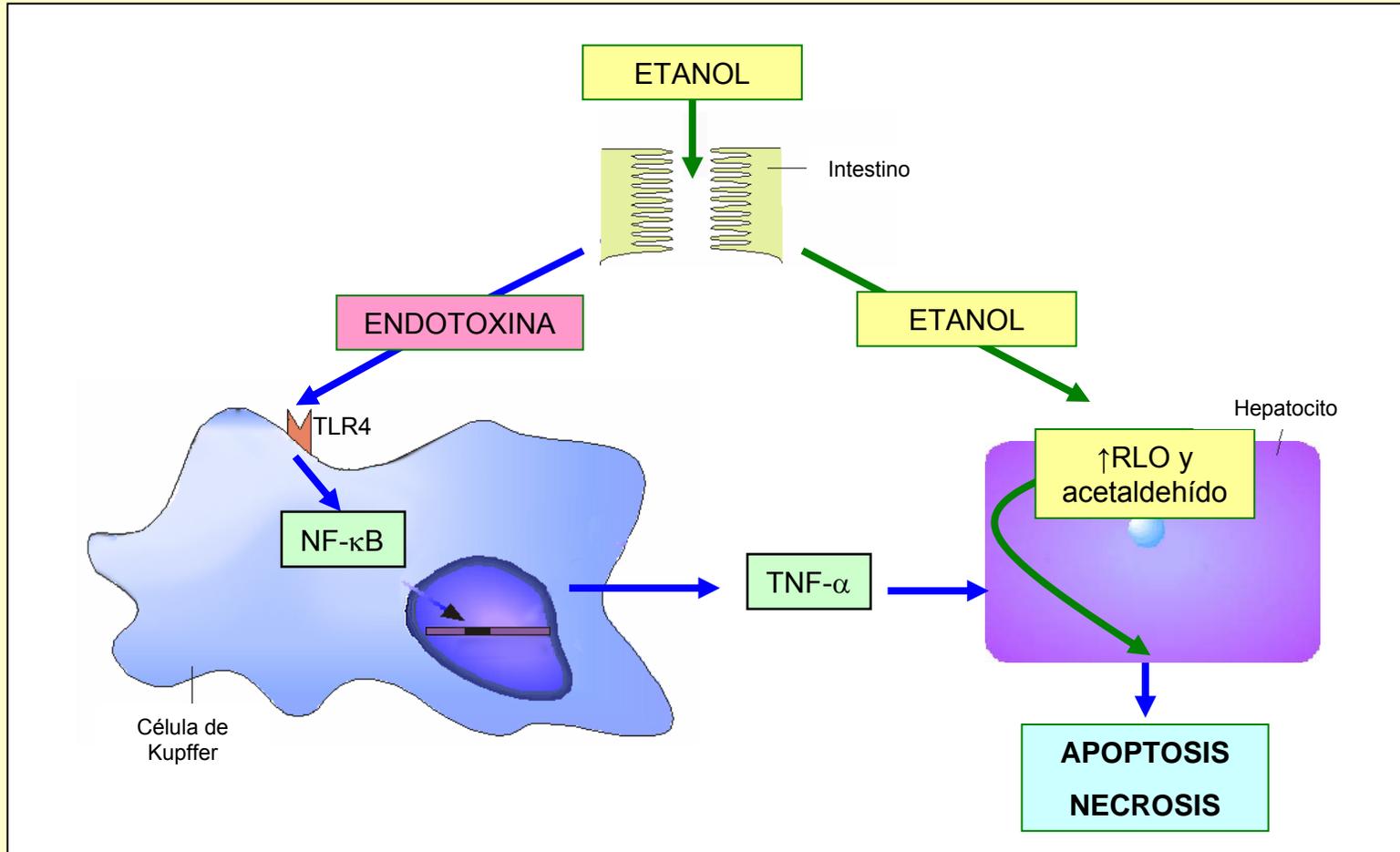
La activación de la célula de Kupffer desempeña un papel clave en la lesión hepática inducida por alcohol

Respuesta inmune inespecífica



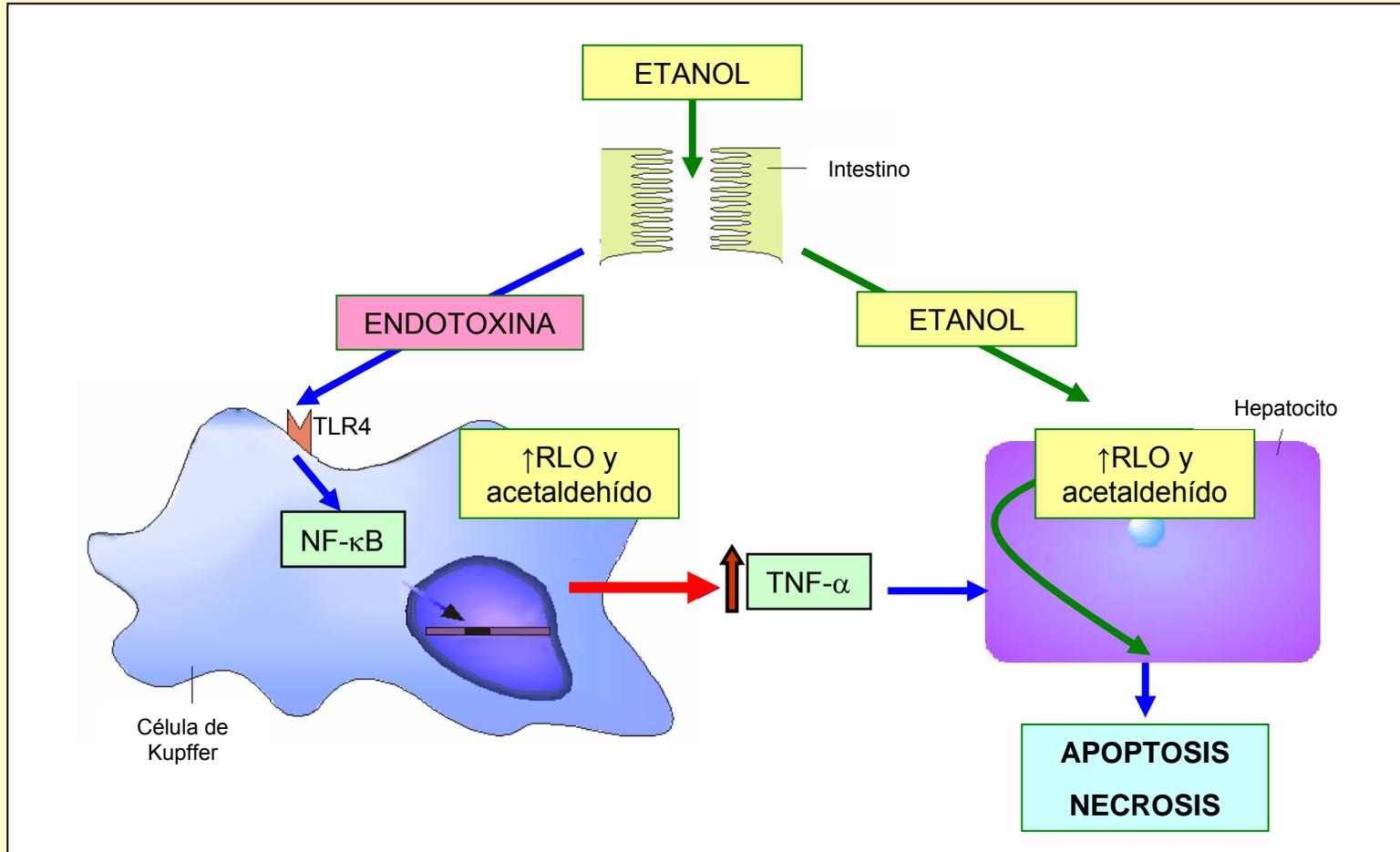
La activación de la célula de Kupffer desempeña un papel clave en la lesión hepática inducida por alcohol

Respuesta inmune inespecífica



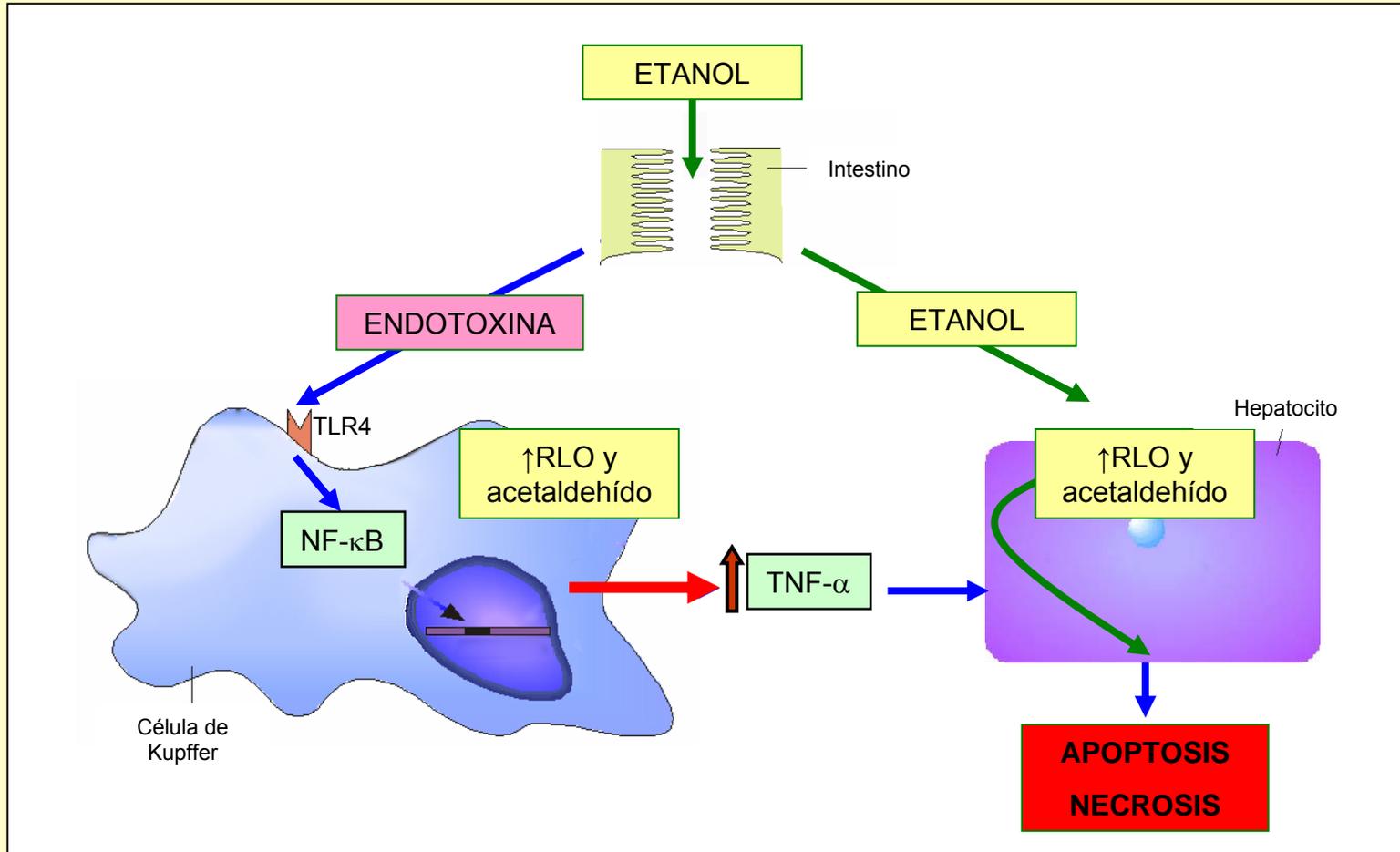
La activación de la célula de Kupffer desempeña un papel clave en la lesión hepática inducida por alcohol

Respuesta inmune inespecífica



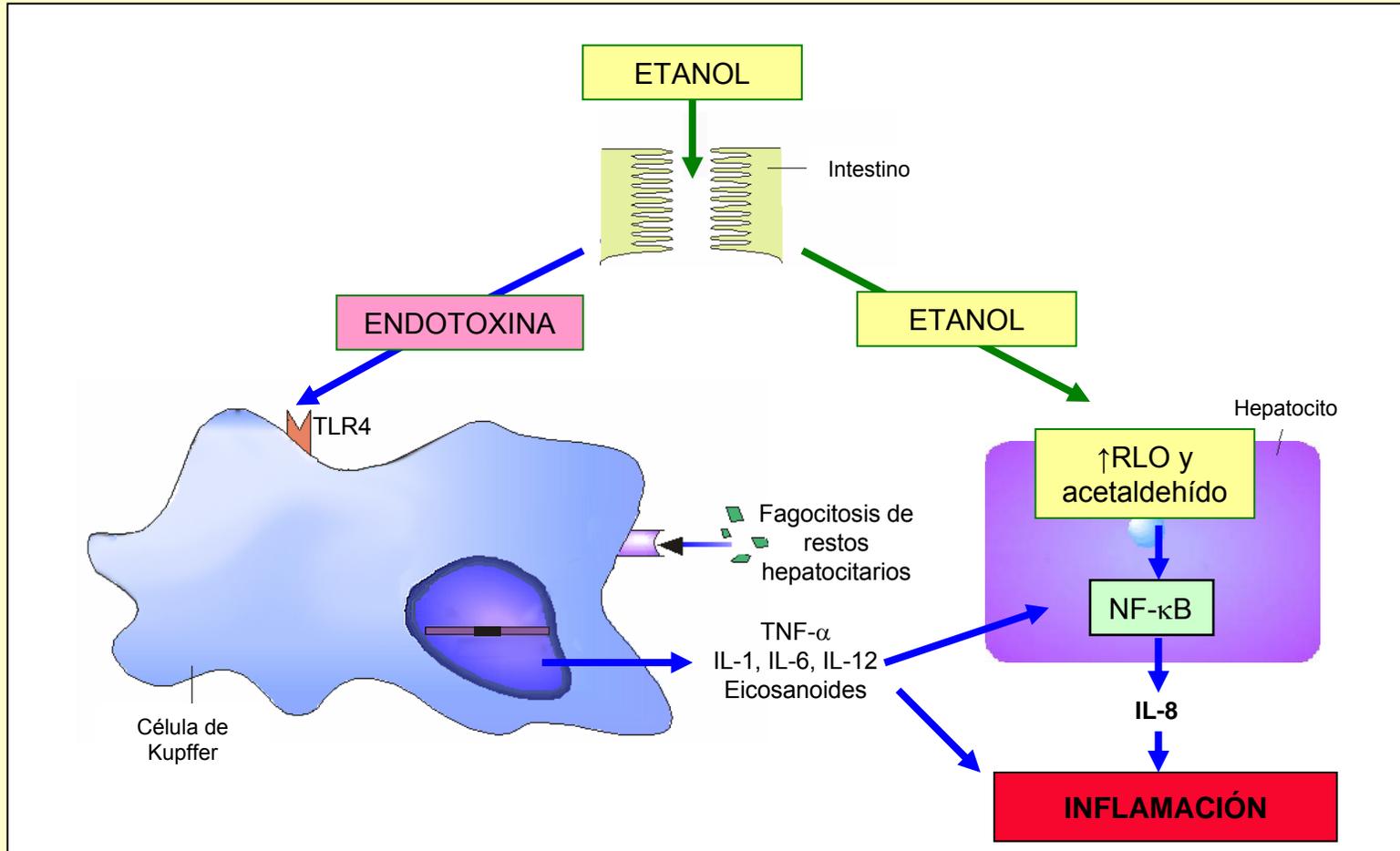
La activación de la célula de Kupffer desempeña un papel clave en la lesión hepática inducida por alcohol

Respuesta inmune inespecífica



La activación de la célula de Kupffer desempeña un papel clave en la lesión hepática inducida por alcohol

Respuesta inmune inespecífica



La activación de la célula de Kupffer desempeña un papel clave en la lesión hepática inducida por alcohol

TNF-alfa y hepatopatía alcohólica

El desarrollo de hepatopatía alcohólica en animales de experimentación se previene por:

- Inactivación de las células de Kupffer
- Ausencia de receptores para el TNF-alfa

Adachi Y, Bradford BU, Gao W, Bojes HK, Thurman RG. Inactivation of Kupffer cells prevents early alcohol-induced liver injury. Hepatology 1994;20:453-60.

Yin M, Wheeler MD, Kono H, et al. Essential role of tumor necrosis factor alpha in alcohol-induced liver injury in mice. Gastroenterology 1999;117:942-52.

TNF-alfa y hepatopatía alcohólica

Incremento en la producción de TNF-alfa en pacientes alcohólicos,

- Célula de Kupffer
- Monocitos sangre periférica
- Otras líneas celulares (células dendríticas)

McClain CJ, Hill DB, Song Z, Deaciuc I, Barve S. Monocyte activation in alcoholic liver disease. Alcohol 2002;27:53-61.

Laso FJ, Vaquero JM, Almeida J, Marcos M, Orfao A. Production of inflammatory cytokines by peripheral blood monocytes in chronic alcoholism: relationship with ethanol intake and liver disease. Cytometry B Clin Cytom. 2007 Sep;72:408-15.

Laso FJ, Vaquero JM, Almeida J, Marcos M, Orfao A. Chronic alcohol consumption is associated with changes in the distribution, immunophenotype, and the inflammatory cytokine secretion profile of circulating dendritic cells. Alcohol Clin Exp Res. 2007;31:846-54.

TNF-alfa y hepatopatía alcohólica



American Journal of Epidemiology

© The Author 2009. Published by the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health.

All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oxfordjournals.org.

Vol. 170, No. 8

DOI: 10.1093/aje/kwp236

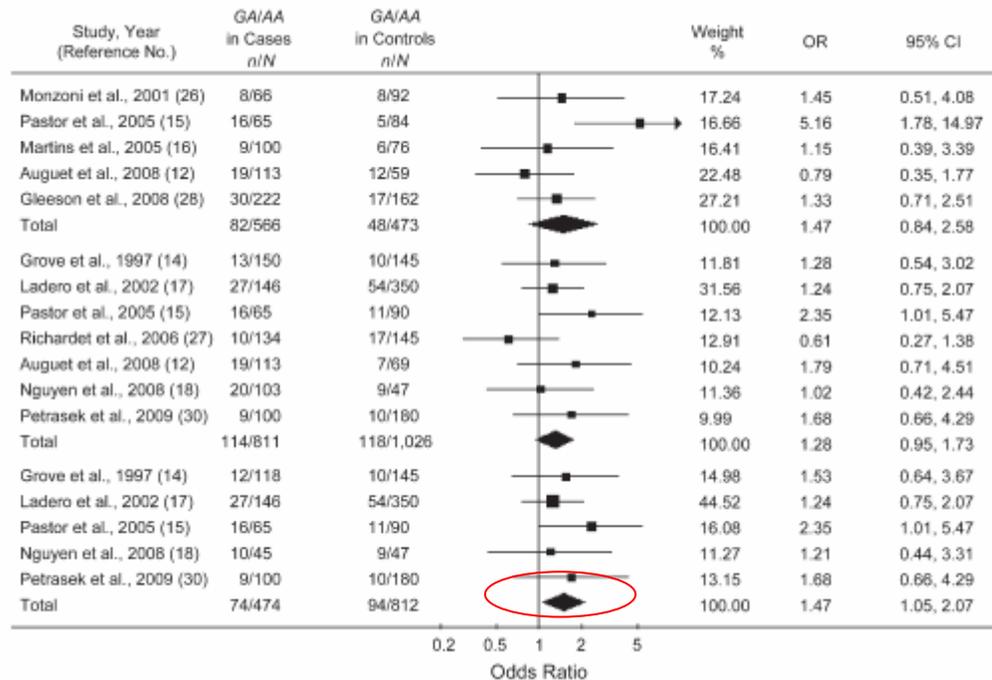
Advance Access publication September 15, 2009

Human Genome Epidemiology (HuGE) Review

Tumor Necrosis Factor Polymorphisms and Alcoholic Liver Disease: A HuGE Review and Meta-Analysis

Miguel Marcos, Mercedes Gómez-Munuera, Isabel Pastor, Rogelio González-Sarmiento, and Francisco-Javier Laso

Alelo -238A TNF-alfa y cirrosis alcohólica



TNF-alfa y hepatopatía alcohólica

- TNF-alfa como diana terapéutica en la hepatopatía alcohólica
- Infliximab o etanercept no se han mostrado eficaces en el tratamiento de esta enfermedad

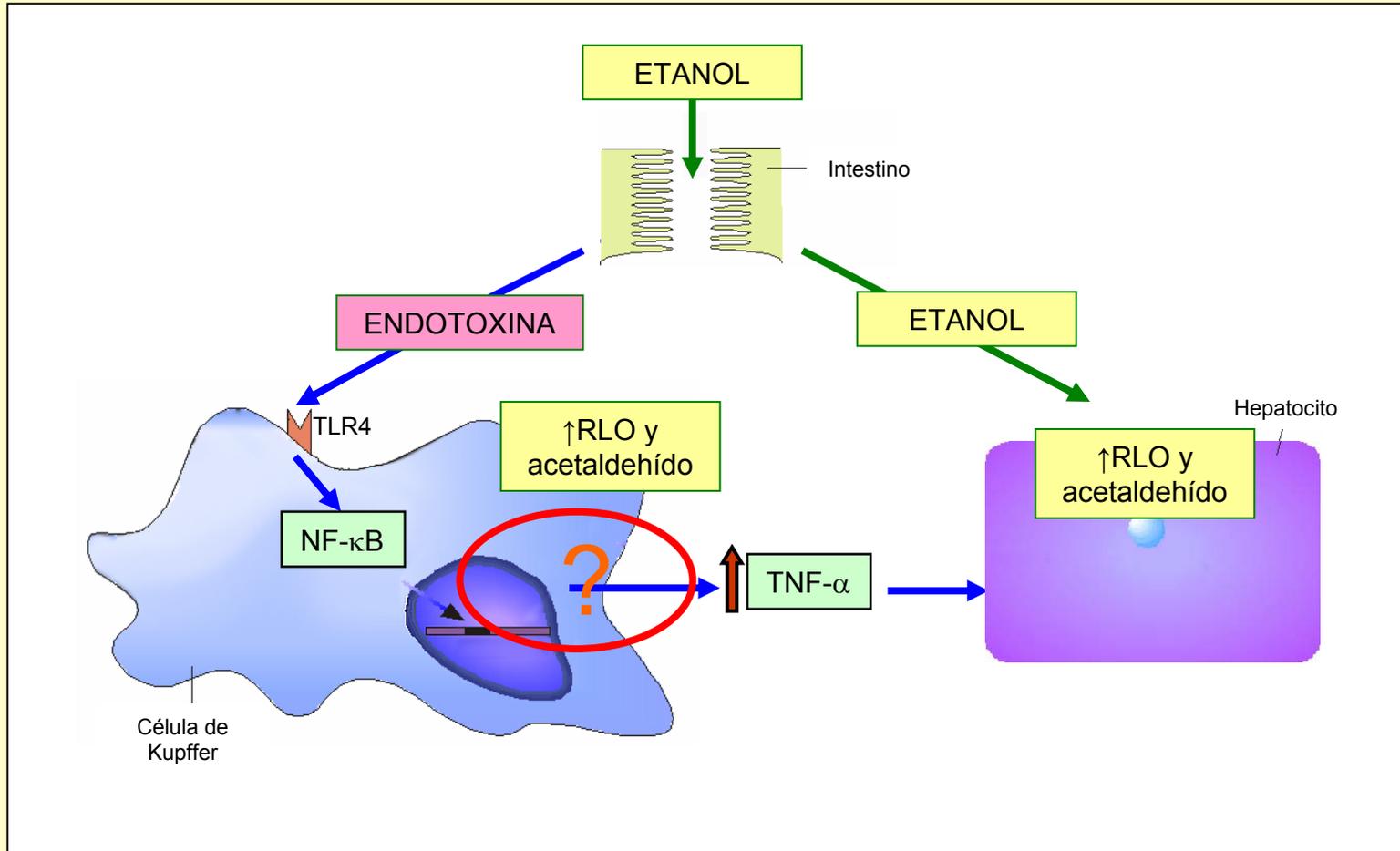
- Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004;39:1390-7.

- Tilg H, Jalan R, Kaser A, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003;38:419-25.

- Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study. *J Hepatol* 2002;37:448-55

- Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 2008;135:1953-60.

TNF-alfa y hepatopatía alcohólica



Factores que influyen en el incremento de producción de TNF-alfa en la hepatopatía alcohólica

Regulación de la secreción de TNF-alfa en la EHA

Numerosos mecanismos y vías de señalización se han implicado en el incremento de secreción de TNF-alfa por el sistema monocito/macrófago inducido por el consumo de alcohol:

- MAPK cinasas: ERK1/2

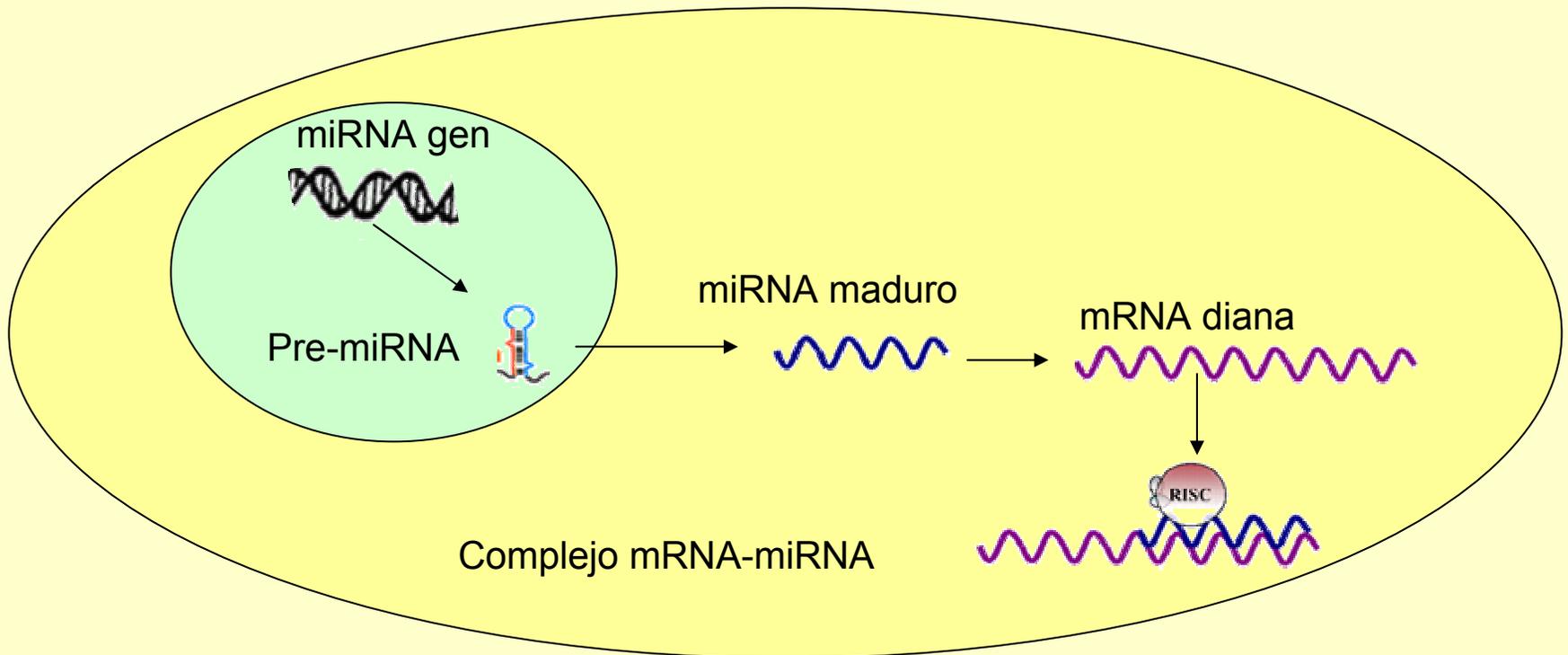
- JNK/p38

- micro-RNA

Micro-RNA y hepatopatía alcohólica

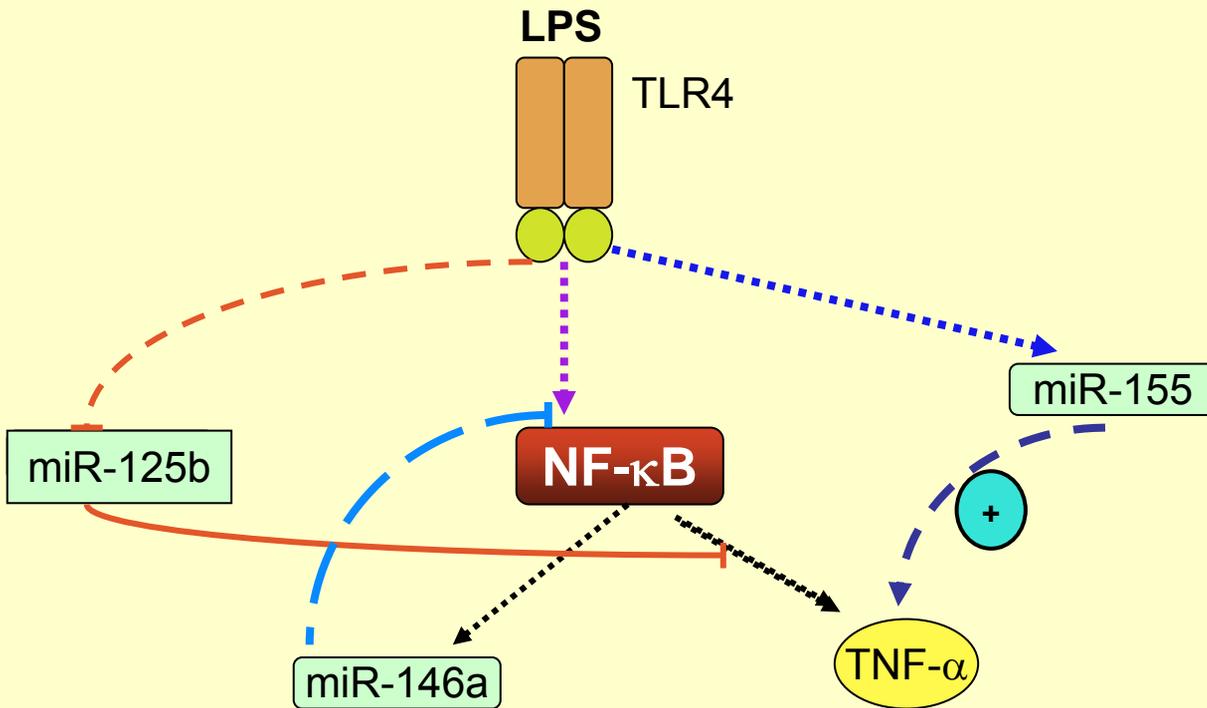
RNA de pequeño tamaño capaz de modificar la expresión de genes diana uniéndose a su región 3'UTR

Fueron descritos en 1993 y el término se introdujo en el 2001



Regulación de genes implicados en numerosos procesos biológicos

Micro-RNA y hepatopatía alcohólica



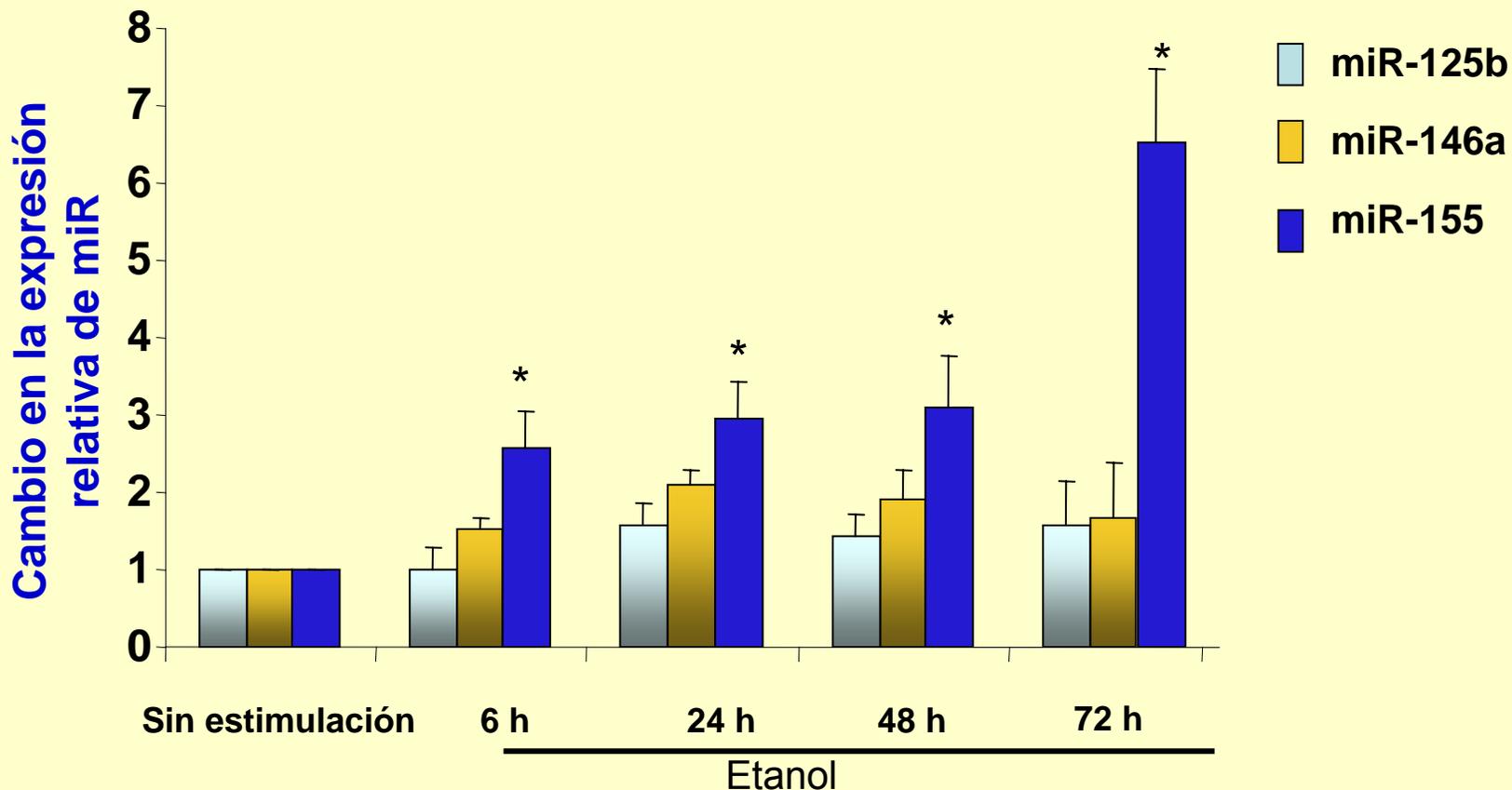
Hipótesis: determinados microRNA desempeñan un papel en el incremento de TNF-alfa asociado a la hepatopatía alcohólica

Micro-RNA y hepatopatía alcohólica

Material y Métodos

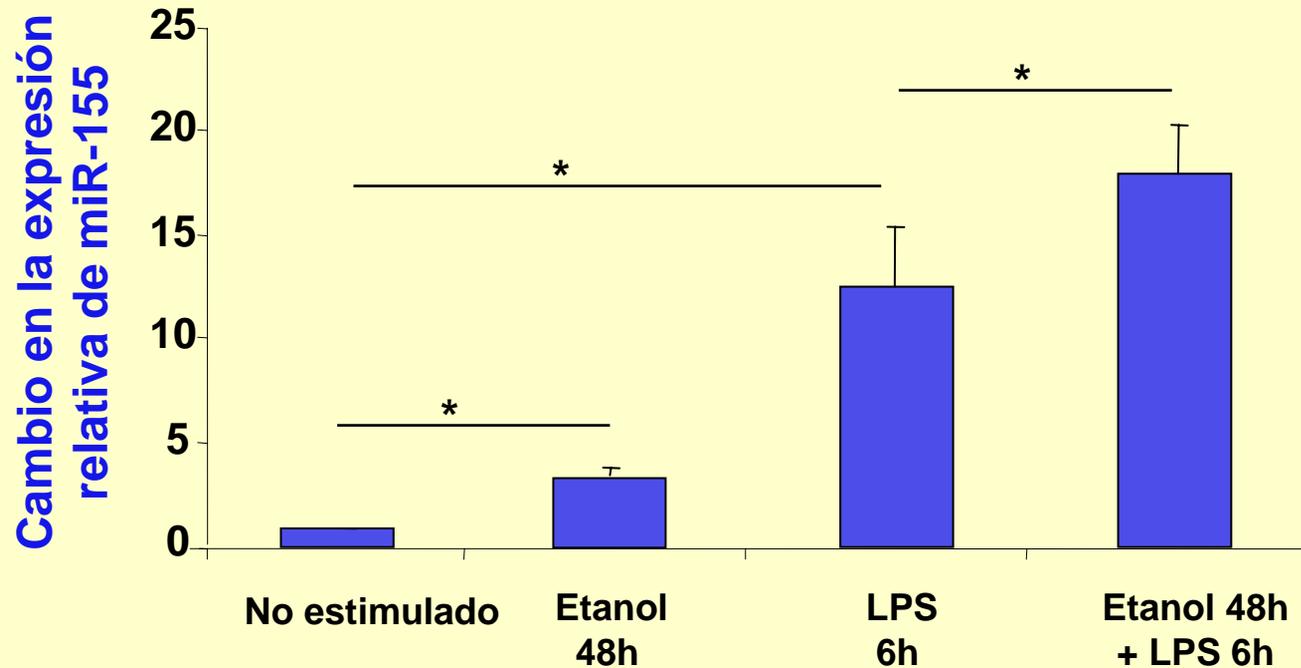
- Modelo *in vitro*: macrófagos de ratón RAW 264.7
- Modelo *in vivo*: ratones C57BL/6 alimentados con etanol (dieta Lieber-DeCarli).
- Análisis de microRNA por qPCR y TNF-alfa

Micro-RNA y hepatopatía alcohólica



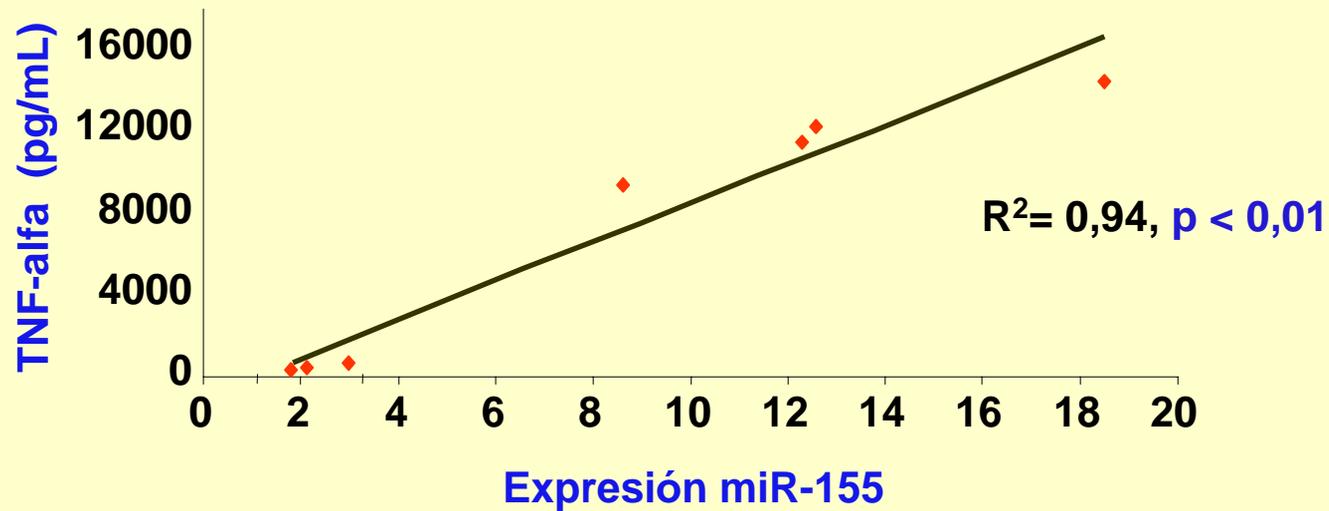
La exposición a alcohol incrementa la expresión de miR-155 *in vitro* en macrófagos de ratón RAW 264.7 (* $p < 0,05$)

Micro-RNA y hepatopatía alcohólica



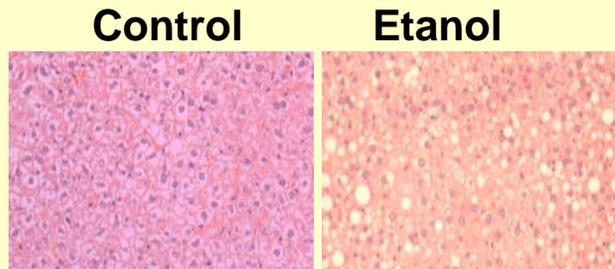
La exposición a alcohol y/o LPS incrementa la expresión de miR-155 en macrófagos RAW 264.7 (* $p < 0,05$)

Micro-RNA y hepatopatía alcohólica

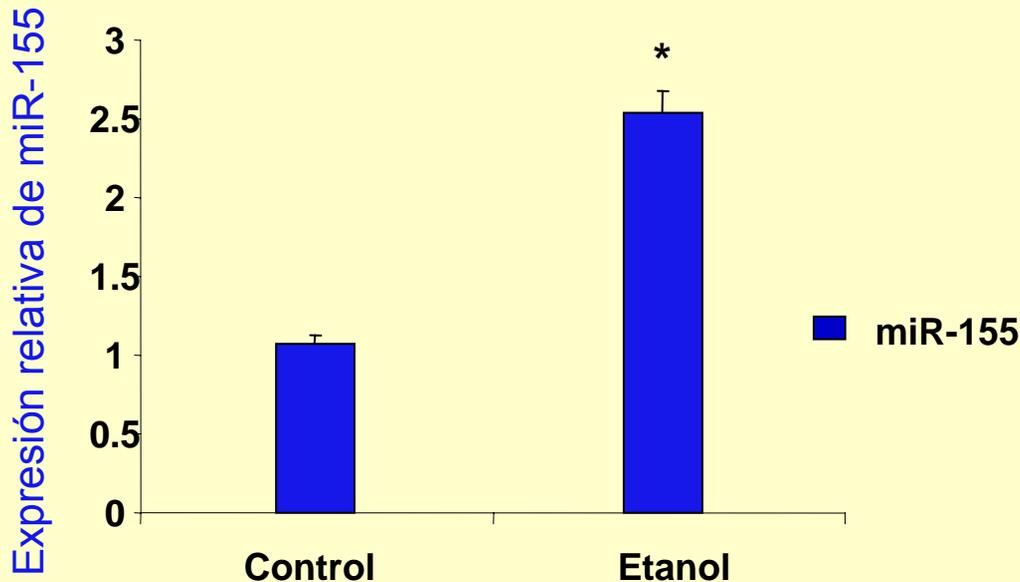


Correlación significativa entre los niveles de TNF-alfa y miR-155

Micro-RNA y hepatopatía alcohólica

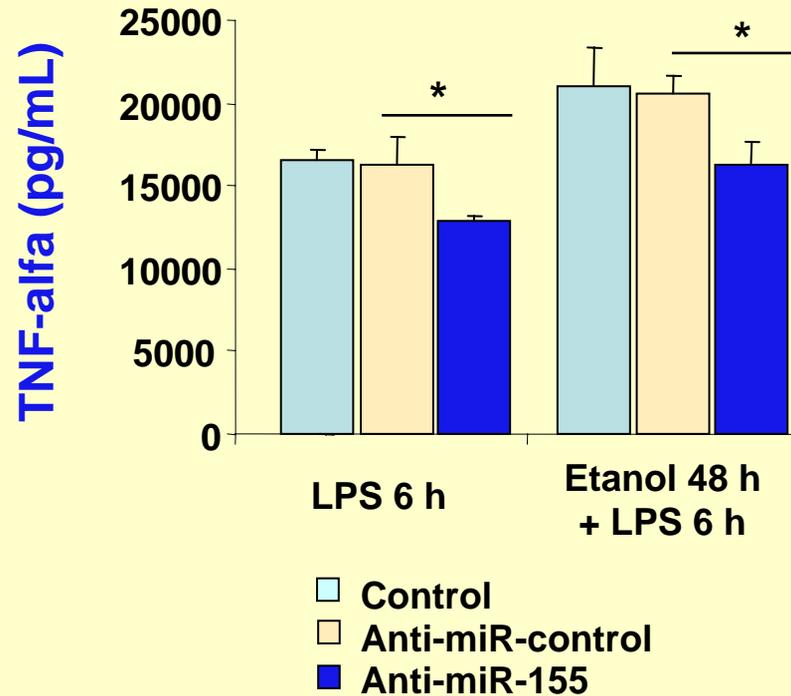


Dieta Lieber-DeCarli
durante 4 semanas



Incremento en la producción de miR-155 en células de Kupffer de ratones alimentados con etanol frente a controles (*p < 0,05)

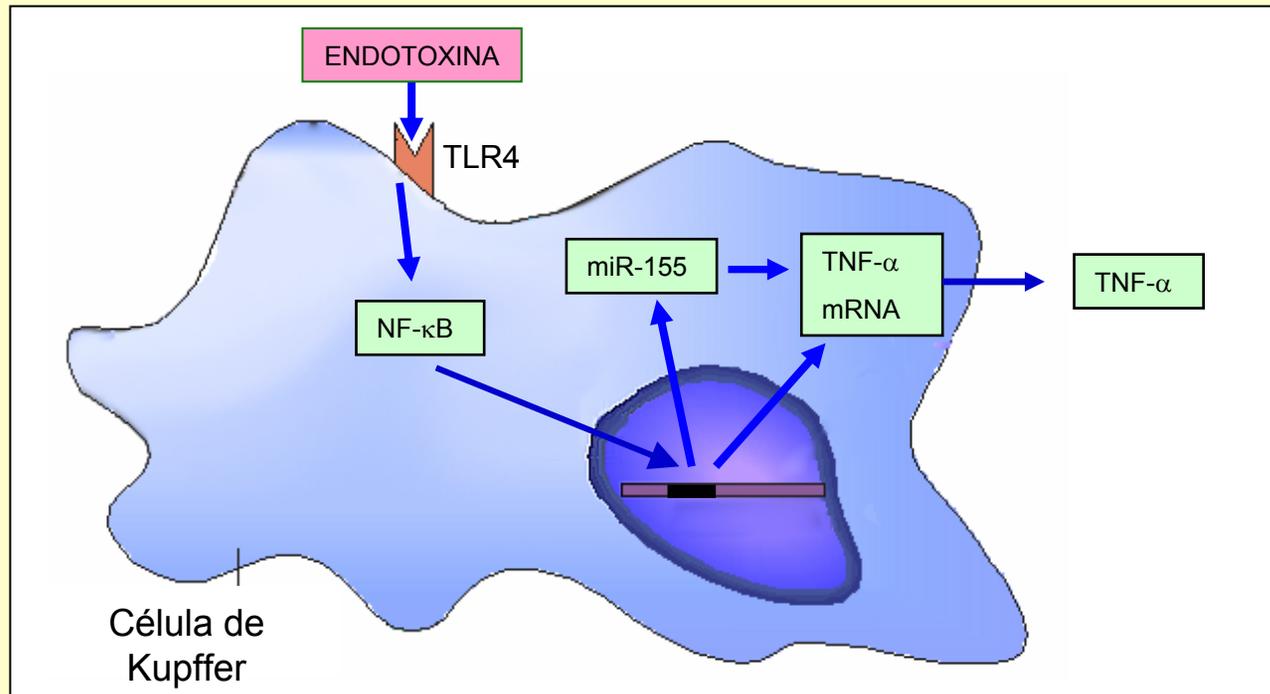
Micro-RNA y hepatopatía alcohólica



La inhibición del miR-155 previene el incremento de TNF-alfa en macrófagos tratados con etanol y/o LPS (*p < 0,05)

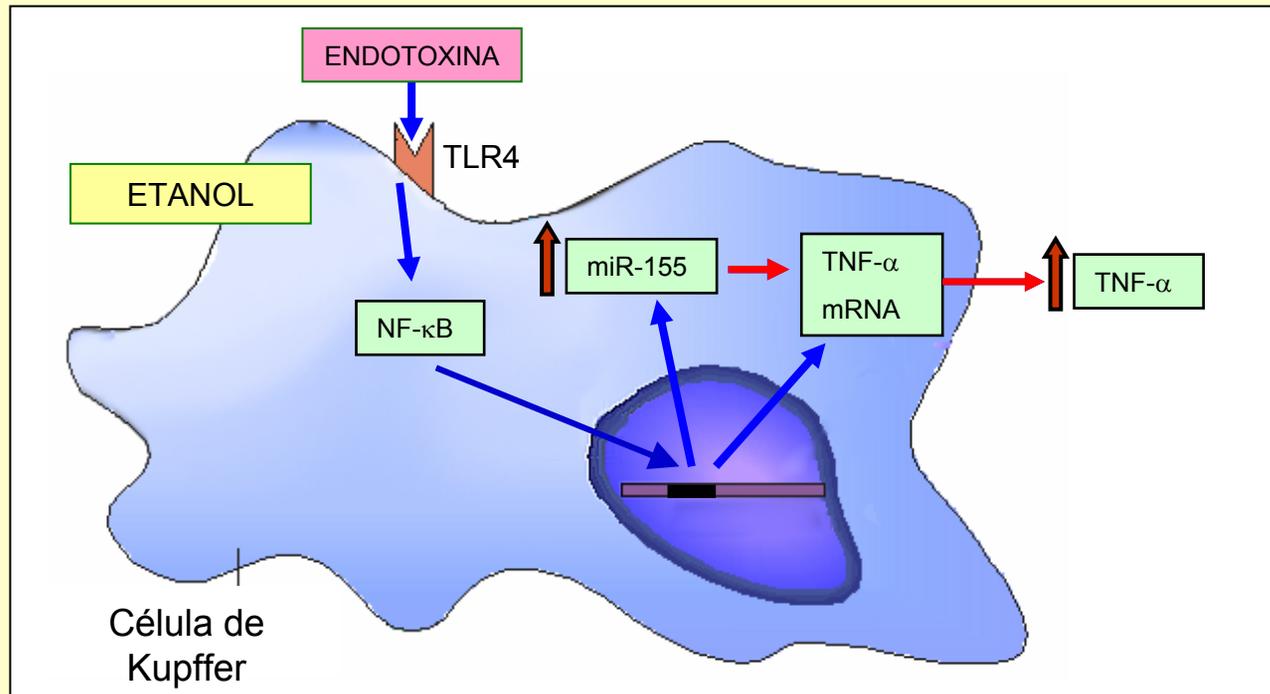
Conclusiones

- La exposición a alcohol incrementa los niveles de miR-155 *in vivo* e *in vitro*
- miR-155 está directamente asociado con la producción de TNF-alfa tras la exposición a etanol y/o estimulación con LPS



Conclusiones

- La exposición a alcohol incrementa los niveles de miR-155 *in vivo* e *in vitro*
- miR-155 está directamente asociado con la producción de TNF-alfa tras la exposición a etanol y/o estimulación con LPS



miR-155 puede ser una diana terapéutica en la hepatopatía alcohólica

Agradecimientos



Unidad de Alcoholismo

Hospital Universitario de Salamanca

- F. Javier Laso
- Isabel Pastor
- Rogelio González- Sarmiento

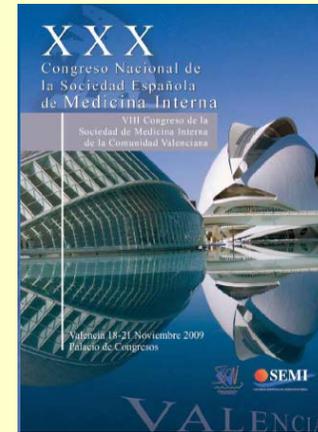
Department of Medicine

University of Massachusetts Med School

- Gyongyi Szabo (P.I.)
- Shashi Bala
- Donna Catalano
- Jan Petrsek
- Pranoti Mandrekar

Gracias por su atención

XXX Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna



Alcohol, sistema inmune y hepatopatía alcohólica

Miguel Marcos Martín
Servicio de Medicina Interna II
Hospital Universitario de Salamanca