

# Avance y Perspectiva

Revista de divulgación del CINVESTAV

## ZO-2 y la metformina para el tratamiento de la colestasis intrahepática

Karina Galache · Monday, February 28th, 2022

Categorías: Cuartil Uno, Ciencias Naturales y de la Salud

Los epitelios son tejidos que recubren al cuerpo (e.g. piel), a sus cavidades (e.g. estómago, útero y próstata) y ductos (e.g. tráquea, esófago e intestino), y que funcionan como una barrera entre el medio externo y el interior del organismo. Para ello, las células epiteliales cuentan con una estructura llamada unión estrecha (UE) que regula el tránsito de iones y moléculas por el espacio entre dos células adyacentes, también conocido como vía paracelular.

Las UEs están constituidas por proteínas integrales que establecen el contacto célula-célula (e.g. JAMs y occludina), o que se polimerizan formando barreras y poros paracelulares (e.g. claudinas), y por proteínas periféricas o adaptadoras que sirven como puente entre las proteínas integrales y el esqueleto de actina y miosina que circunda a las células epiteliales por debajo de las vellosidades apicales.

Entre las proteínas adaptadoras se encuentra ZO-2. Previamente se vio que ZO-2 además de funcionar como plataforma esencial para la polimerización de las claudinas y la formación de las UEs, es un regulador del tamaño celular (Dominguez-Calderon et al., 2016). Este descubrimiento surgió a raíz de dos observaciones particulares. Por una parte, se encontró que si en las células renales se silencia la expresión de ZO-2 aumenta su talla, y por otro lado, se vio que al extirpar el riñón a una rata, el remanente apaga la expresión de ZO-2 y aumenta de tamaño, es decir se vuelve un riñón hipertrófico.



En el hígado normal los ácidos biliares se concentran en la luz del canalículo biliar y no difunden hacia la sangre porque las uniones estrechas constituidas por claudina-1 y ZO-2 cierran su paso del compartimento apical al sinusoidal. En cambio, en el hígado graso se silencia la expresión de ZO-2, lo que impide la polimerización de la claudina-1. De esta manera, las uniones estrechas no se sellan y los ácidos biliares se fugan a la sangre. El tratamiento del hígado graso con metformina activa a la enzima AMPK que restaura la expresión de ZO-2 y provoca la reaparición de uniones estrechas con claudina-1, lo que reduce la concentración de sales biliares en sangre. Imagen creada con BioRender.com

Cómo se regula el tamaño de las células es algo que se comienza a explorar. Se sabe que en este proceso interviene la ruta Hippo, llamada así porque cuando se apaga, la proteína YAP entra al núcleo y hace que las células se vuelvan hipertróficas, lo que se relaciona con la gran talla de los

hipopótamos (hippo, en inglés). Se halló que ZO-2 limita el tamaño celular porque se asocia con la proteína LATS-1 de la vía Hippo, y esto permite que proceda una cascada de fosforilaciones que tiene como objetivo final bloquear el ingreso de YAP al núcleo (Gonzalez-Gonzalez et al., 2021).

El hígado graso o esteatosis hepática no alcohólica es una enfermedad que se caracteriza por la hipertrofia de los hepatocitos debido a la acumulación excesiva de lípidos en su citoplasma. En ese estado se perjudica la salud, ya que disminuye la capacidad regenerativa del hígado y su respuesta ante toxinas o re-perfusión después de una reducción del flujo sanguíneo o isquemia.

En pacientes y animales con hígado graso además se observa la presencia de ácidos biliares en el plasma, producida por una colestasis intrahepática, es decir una fuga de los ácidos biliares del hígado. Hasta ahora, se pensaba que esta pérdida ocurría por alteración en la expresión de las proteínas que transportan a los componentes de la bilis a la luz de los canalículos biliares. Se conjeturó que además de estos factores, la bilis se podría escapar de los canalículos biliares porque las UEs hepáticas se han vuelto permeables. Para analizarlo se examinaron ratas Zucker obesas que desarrollan hígado graso debido a que comen en exceso pues tienen una mutación en el receptor de leptina, una hormona que regula la saciedad.

En el hígado hipertófico de estas ratas obesas, se encontró que se silenció la expresión de la proteína ZO-2, de su ARN mensajero y del factor Sp1 que regula su transcripción. Esto se acompañó de una reducción en la expresión de la claudina-1, proteína esencial para el sellado de las UEs hepáticas (Gonzalez-Gonzalez et al., 2021).

Se sabía que ZO-2 es crucial en el hígado, pues los niños que nacen con mutaciones en ambos cromosomas (homocigotas) del gen TJP2 que codifica a ZO-2, no expresan a esta proteína y exhiben una colestasis progresiva familiar que los lleva a la muerte en poco tiempo (Sambrotta and Thompson, 2015). Asimismo, en algunas mujeres que desarrollan colestasis intrahepática durante el embarazo, se observa que portan en un solo cromosoma mutaciones en el gen TJP2 (Dixon et al., 2017).

Estos análisis llevaron a considerar a ZO-2 como un posible blanco terapéutico para el tratamiento de la colestasis. Como estrategia para probarlo se eligió activar a la cinasa AMPK, ya que promueve la incorporación de ZO-2 a la membrana, y el ensamble y mantenimiento de las UEs. Así, se reveló que en las ratas Zucker obesas con esteatosis, la activación de la AMPK con metformina, induce la re-expresión y localización de ZO-2 y claudina-1 en las UEs de los hepatocitos, disminuye la permeabilidad paracelular de éstos y la fuga de los ácidos biliares al plasma (Gonzalez-Gonzalez et al., 2021).

Considerando que la metformina es un medicamento de primera línea para pacientes con diabetes mellitus y que no induce efectos adversos, este estudio sugiere que se analice su empleo en la clínica para tratar a pacientes con colestasis por esteatosis hepática y a mujeres con colestasis intrahepática del embarazo.

## Referencias

- Dixon, P.H., Sambrotta, M., Chambers, J., Taylor-Harris, P., Syngelaki, A., Nicolaidis, K.,

Knisely, A.S., Thompson, R.J., and Williamson, C. (2017). An expanded role for heterozygous mutations of ABCB4, ABCB11, ATP8B1, ABCC2 and TJP2 in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Sci Rep* 7, 11823.

- Dominguez-Calderon, A., Avila-Flores, A., Ponce, A., Lopez-Bayghen, E., Calderon-Salinas, J.V., Luis Reyes, J., Chavez-Munguia, B., Segovia, J., Angulo, C., Ramirez, L., et al. (2016). ZO-2 silencing induces renal hypertrophy through a cell cycle mechanism and the activation of YAP and the mTOR pathway. *Mol Biol Cell* 27, 1581-1595.
- Gonzalez-Gonzalez, L., Gallego-Gutierrez, H., Martin-Tapia, D., Avelino-Cruz, J.E., Hernandez-Guzman, C., Rangel-Guerrero, S.I., Alvarez-Salas, L.M., Garay, E., Chavez-Munguia, B., Gutierrez-Ruiz, M.C., et al. (2021). ZO-2 favors Hippo signaling, and its re-expression in the steatotic liver by AMPK restores junctional sealing. *Tissue Barriers*, 1994351.
- Sambrotta, M., and Thompson, R.J. (2015). Mutations in TJP2, encoding zona occludens 2, and liver disease. *Tissue Barriers* 3, e1026537.

This entry was posted on Monday, February 28th, 2022 at 4:42 pm and is filed under [Cuartil Uno, Ciencias Naturales y de la Salud](#)

You can follow any responses to this entry through the [Comments \(RSS\)](#) feed. Both comments and pings are currently closed.