



# Gastroenterología y Hepatología



<https://www.elsevier.es/gastroenterologia>

## P-178 - EL RECEPTOR ANTI-INFLAMATORIO TREM2 PROTEGE FRENTE AL DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR COLESTASIS EN UN MODELO MURINO

I. Labiano<sup>1</sup>, A. Esparza-Baquer<sup>1</sup>, O. Sharif<sup>2,3</sup>, P. Milkiewicz<sup>4</sup>, M. Milkiewicz<sup>5</sup>, M. Marzoni<sup>6</sup>, E. Hijona<sup>1</sup>, R. Jiménez-Agüero<sup>1</sup>, D.A. Mann<sup>7</sup>, L. Bujanda<sup>1,8</sup>, J.M. Banales<sup>1,8,9</sup> y M.J. Perugorria<sup>1,8,9</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Enfermedades Hepáticas y Gastrointestinales, Instituto de Investigación Sanitaria Biodonostia, Hospital Universitario Donostia, Universidad del País Vasco, UPV-EHU, San Sebastián. <sup>2</sup>Department of Medicine I, Laboratory of Infection Biology, Medical University of Vienna, Austria. <sup>3</sup>Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria. <sup>4</sup>Liver and Internal Medicine Unit, Department of General, Transplant and Liver Surgery of the Medical University of Warsaw, Warsaw, Polonia. <sup>5</sup>Department of Medical Biology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Polonia. <sup>6</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italia. <sup>7</sup>Institute of Cellular Medicine, Faculty of Medical Sciences, William Leech Building, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Reino Unido. <sup>8</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red, CIBERehd, San Sebastián. <sup>9</sup>IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbao.

### Resumen

**Introducción:** La colestasis es una característica común de diversas enfermedades, incluyendo la colangitis esclerosante primaria (PSC) y la colangitis biliar primaria (PBC). La colestasis provoca inflamación hepática y daño en las células epiteliales del hígado, lo cual activa a las células no parenquimales del hígado [i.e. células de Kupffer (KCs) y células estelares (HSC)] promoviendo procesos de regeneración tisular que en último término pueden desembocar en reacción ductular y fibrosis biliar. La alteración del flujo biliar provoca alteraciones en la barrera epitelial del intestino, favoreciendo la translocación de componentes bacterianos al hígado a través de la vena porta. En el hígado, estos componentes bacterianos son reconocidos por los receptores tipo toll (TLRs) que se expresan en KCs y HSCs promoviendo la inflamación y la progresión de los procesos de regeneración tisular. Recientemente, se ha identificado al TREM2 como un receptor antiinflamatorio capaz de inhibir la señalización celular mediada por los TLRs, pero su función en el hígado es desconocida.

**Objetivos:** Evaluar el papel del receptor TREM2 en la colestasis.

**Métodos:** La expresión de TREM2 se analizó por qPCR en tejido hepático de pacientes PSC, PBC y controles sanos. Ratones salvajes (WT) y deficientes en Trem2 (Trem2<sup>-/-</sup>) se sometieron a la operación de ligadura del conducto biliar (BDL) o "sham" y se sacrificaron a los 7 días de la intervención. KCs de ratones WT y Trem2<sup>-/-</sup> fueron aisladas y tratadas con lipopolisacárido (LPS) para el posterior análisis de la expresión de citoquinas pro-inflamatorias.

**Resultados:** Los niveles de mRNA de TREM2 se encontraron aumentados en el hígado de pacientes PSC y PBC en comparación con hígado sano, así como en el hígado de ratones WT tras BDL. Los

animales Trem2<sup>-/-</sup> sometidos a BDL mostraron un aumento de daño hepático en comparación con los ratones WT, con mayor aumento de necrosis hepatocitaria e infiltración de células inmunes. Estos resultados se vieron acompañados de un aumento en los niveles de expresión génica de marcadores biliares (CK19, CK7) y proliferativos (Ki67, PCNA) en células de los conductos biliares, indicando que los animales Trem2<sup>-/-</sup> sufren mayor reacción ductular que los ratones WT en respuesta a BDL. La tinción de Rojo Sirio, así como los niveles de expresión génica de Col1a1 y  $\alpha$ SMA, revelaron un aumento de fibrosis hepática en los ratones Trem2<sup>-/-</sup> en comparación con los ratones WT tras BDL. Además, la expresión génica de citoquinas pro-inflamatorias (IL6, TNF $\alpha$ ) y quemoquinas (Cxcl1, MCP1) se encontró aumentada en el hígado de ratones Trem2<sup>-/-</sup> en comparación con ratones WT tras BDL. KCs aisladas de ratones Trem2<sup>-/-</sup> y tratadas con LPS mostraron un aumento en los niveles de expresión génica de marcadores pro-inflamatorios (IL6, TNF $\alpha$ , Cxcl1) en comparación a los detectados en KCs derivadas de ratones WT.

**Conclusiones:** TREM2 es un inhibidor de la inflamación mediada por TLRs, protegiendo al hígado frente a la colestasis.