

Fibrosi hepàtica: Efecte del zinc sobre la fibrogènesi i sobre la col.lagenolisi.

A. Giménez., S. Alié., A. Parés., R. Deulofeu., J. Caballeria. i J. Rodés.
 Unitat d'Hepatologia. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona

Abstract

The effect of Zn^{2+} on the acute liver damage caused by CCl_4 was assessed by histology as well as by measuring the specific activities of liver collagenase and prolyl-hydroxylase at 4 and 16 weeks of the treatment. The results suggest that the Zn^{2+} decrease the collagen levels by a diminution of prolyl-hydroxylase activity in the final stages of the cirrhotic induced process.

Introducció

La cirrosi hepàtica és el final del procés comú que presenten la majoria d'hepatopaties cròniques difoses. La presència de fibrosi i finalment de cirrosi determina que els malalts presentin una hipertensió portal i conseqüentment una hemorràgia digestiva per trencament de varius esofàgiques, ascites i encefalopatia hepàtica, que són els processos evolutius finals dels pacients hepatòpates (Rojkind i Dun, 1979 ; Rodés i Caballeria, 1986).

En el desenvolupament de la fibrosi hepàtica intervenen múltiples mecanismes, la majoria dels quals encara són desconeguts, pero sembla ben demostrat que la fibrosi hepàtica, és a dir l'acumul de col.lagen en el fetge, és el resultat de dos processos contraposats, per un costat l'augment de la síntesi de col.lagen, és a dir la fibrogènesi (Diaz de León et al., 1979), i per l'altre la disminució de la degradació del col.lagen o col.lagenolisi (Pérez- Tamayo, 1978). Estudis experimentals en rates sotmeses a un procés d'inducció de cirrosi hepàtica, han demostrat que l'administració de suplementes de zinc a la dieta, endarrereix l'aparició de cirrosi i els animals presenten uns nivells de col.lagen hepàtics inferiors a les no suplementades (Anttinen et al., 1984). Per tot això es va realitzar el present treball per estudiar seqüencialment el procés de fibrosi hepàtica, concretament la fibrogènesi i la col.lagenolisi en la rata sotmesa a la inducció de

cirrosi hepàtica per inhalació de tetraclorur de carboni i esbrinar si l'efecte beneficiós del suplement de zinc en la dieta de les rates tractades, és degut a una acció sobre la fibrogènesi o sobre la col.lagenolisi, o sobre ambdós processos.

Material i mètodes

L'estudi s'ha realitzat en quatre grups de 14 rates Wistar mascles, cadascun amb les següents característiques: grup control, grup induït a la cirrosi, grup control suplementat amb zinc (227 mg/l en l'aigua de beguda) i grup induït a la cirrosi amb un suplement de zinc igual que el grup anterior.

Per conèixer l'evolució del procés de fibrosi i el desenvolupament de la lesió hepàtica, varem efectuar amb 7 rates de cada grup, a les quatre i a les setze setmanes de tractament, les anàlisis següents:

- Grau de lesió hepàtica per anàlisi histològic del fetge.
- Concentració hepàtica de col.làgen per un mètode colorimètric.
- Mesura de les activitats de la prolilhidroxilasa i col.lagenasa hepàtiques, per mètodes radioenzimàtics, que requereixen la preparació prèvia dels substractes adequats amb prolina marcada amb trici i col.lagen marcat amb carboni 14.

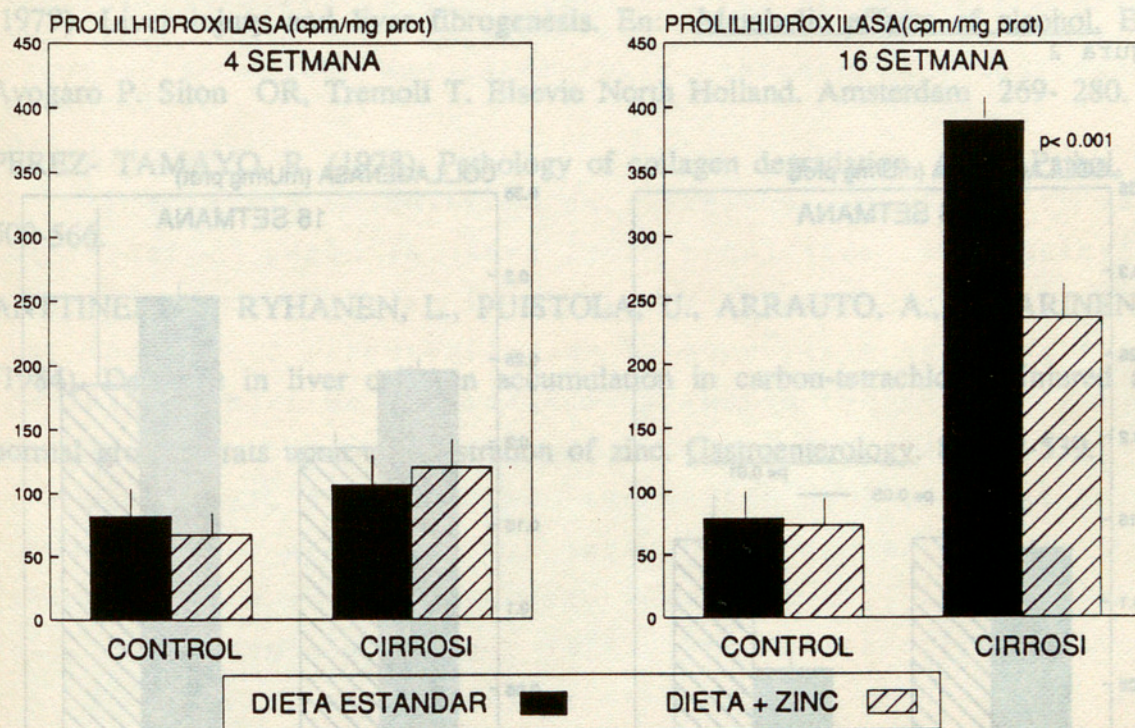
Resultats

Al valorar l'efecte del zinc sobre els nivells de col.lagen hepàtic varem observar com a l'inici de l'estudi, és a dir, a la setmana 4 de tractament, el zinc no va modificar els nivells de col.lagen ni en els grups de les rates controls ni en els grups de les rates induïdes a la cirrosi (Taula I). Això no va succeir al final de l'estudi, i així mateix, a la setmana 16 de tractament, quan la lesió hepàtica ja és ben establerta i totes les rates tractades amb Cl_4C ja són cirròtiques, el zinc va modificar els nivells de col.lagen hepàtic observant nivells significativament

TAULA I

	col.lagen hepàtic ug./mg.prot.	act.prolil-asa cpm/mg.prot.	act.col.lagenasa mU/mg.prot.
setmana 4			
control	58.16 ± 13.3	81.8 ± 24.8	0.133 ± 0.03
CI4C	66.00 ± 12.3	106.2 ± 22.3	0.061 ± 0.009
control = Zn	61.16 ± 6.7	67.2 ± 15.1	0.140 ± 0.002
CI4C = Zn	66.00 ± 7.0	120.2 ± 18.3	0.148 ± 0.19
setmana 16			
control	53.80 ± 5.00	78.6 ± 21.6	0.243 ± 0.07
CI4C	105.40 ± 28.10	389.5 ± 52.9	0.289 ± 0.05
control = Zn	61.50 ± 4.03	73.5 ± 17.4	0.197 ± 0.007
CI4C = Zn	77.28 ± 6.90	236.5 ± 26.7	0.236 ± 0.11

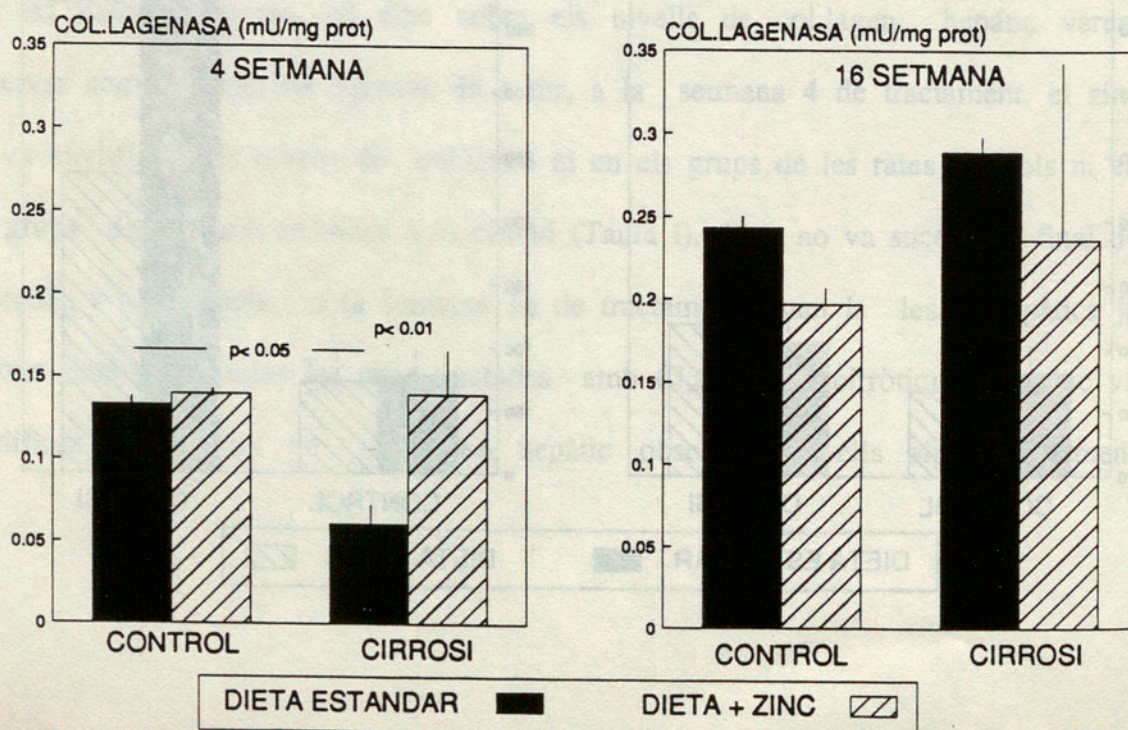
Figura 1



inferiors en el grup de rates suplementades amb zinc efecte no observat en el cas de les rates controls. Aquest efecte pot ésser degut a la disminució de l'activitat de l'enzim prolilhidroxilasa (fig. 1), ja que encara que a les fases inicials de la lesió hepàtica s'observa un lleuger augment de l'activitat fibrogènica a les rates induïdes a la cirrosi sense el suplement de zinc, aquest augment no és significatiu. Però, quan es valora aquesta activitat fibrogènica a la setmana 16 de l'estudi, moment en que les rates ja presenten intensa lesió hepàtica, veiem com les rates induïdes a la cirrosi que rebien un suplement de zinc tenen nivells de activitat prolilhidroxilasa inferiors als de les rates cirròtiques sense aquest suplement de zinc.

Tambè el zinc va exercir el seu efecte sobre el procés de la col.lagenolisi (fig. 2). En aquest sentit, només varem observar diferències significatives a l'inici de l'estudi, determinant una inhibició de l'activitat col.lagenolítica a les rates induïdes a la cirrosi sense suplement de zinc, inhibició que va ésser suprimida per l'efecte del zinc, adquirint els animals que rebien zinc a la dieta i que eren induïts a la cirrosi valors de activitat col.lagenasa iguals als dels grups controls.

Figura 2



Discussió

La disminució dels nivells de col.lagen hepàtic que provoca l'administració de zinc als animals induïts a la cirrosi a les fases finals de la lesió, és deguda a una disminució de l'activitat fibrogènica de l'enzim prolilhidroxilasa hepàtica, possiblement per una inhibició de l'enzim per competició amb el ferro, cofactor essencial d'aquest enzim. A més a més, el zinc activa el procés de col.lagenolisi durant les fases inicials de la inducció a la cirrosi, augmentant l'activitat de la col.lagenasa hepàtica, enzim zinc dependent. El fet de que, al final del procés cirròtic, el zinc no exerceix el seu efecte sobre l'activitat col.lagenolítica, podria ésser degut al marcat increment d'activitat enzimàtica observat.

Bibliografia

- ROJKIND, M., DUN, M., Hepatic fibrosis.(1979). Gastroenterology 76, 849-863
- RODES, J., CABALLERIA, J., Fibrosis hepática y alcohol. (1986). Rev. Clin. Esp. 179, 111-114.
- DIAZ DE LEON, L., ENRIPENS, MM., KERSHENOBICH, D., ROJKIND,M., (1979). Liver injury and liver fibrogenesis. En: Metabolic effects of alcohol. Eds: Avogaro P. Siton OR, Tremoli T. Elsevier North Holland. Amsterdam 269- 280.
- PEREZ- TAMAYO, R. (1978). Pathology of collagen degradation. Am J. Pathol. 92, 509-566.
- ANTTINEN, H., RYHANEN, L., PUISTOLA, U., ARRAUTO, A., OIKARINEN,A. (1984). Decrease in liver collagen accumulation in carbon-tetrachloride injured and normal growing rats upon administration of zinc. Gastroenterology. 86:532-539.