



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

**Zonación hepática y su asociación con la patología
metabólica**

**Liver zonation and its association with metabolic
pathology**

Autor

Vicente Biendicho Pérez

Director

Ignacio Ochoa Garrido

Facultad de Medicina

2017

Índice

Listado de figuras	2
Abreviaturas	3
Resumen	4
Abstract	4
I. Introducción	5
I.I. Implicaciones anatómicas en la patología metabólica del hígado	5
I.II. Aspectos fundamentales de la histología hepática y su relevancia en la zonación	7
I.III. Fisiología hepática, la principal influencia de la zonación	12
II. Zonación hepática: concepto, implicaciones y determinantes	16
II.I. Zonación metabólica, la repercusión funcional de la organización hepática	18
II.II. Regulación y determinantes de la zonación	25
III. Zonación y alteraciones metabólicas	31
III.I. Esteatosis hepática no alcohólica	31
III.II. Resistencia a la insulina	32
IV. Conclusión	34
Anexo	36
Bibliografía	39

Listado de figuras

Figura 1. Segmentación hepática	7
Figura 2. Lobulillo hepático, esquema.....	8
Figura 3. Lobulillo hepático, corte histológico	8
Figura 4. Lobulillo hepático, lobulillo portal y acino hepático.....	9
Figura 5. Zonas del acino hepático	17
Figura 6. Zonación hepática en el lobulillo hepático. Gradiente de oxígeno como ejemplo de zonación.....	18
Figura 7. Zonación del metabolismo glucídico.....	20
Figura 8. Zonación del metabolismo lipídico	21
Figura 9. Zonación del metabolismo de aminoácidos y detoxificación del amonio. 22	
Figura 10. Zonación del metabolismo hepático	24
Figura 11. Zonación de la sensibilidad a la insulina	34

Abreviaturas

- Acetil CoA:** acetil coenzima A
- ADP:** adenosín difosfato
- APC:** adenomatous polyposis coli
- ARN:** ácido ribonucleico
- ARNm:** ácido ribonucleico mensajero
- ATP:** adenosín trifosfato
- CYP450:** cytochrome P450 (citocromo P450)
- ERK:** extracellular signal regulated kinases (quinasas activadas por señales extracelulares)
- GS:** glutamina sintetasa
- HGF:** hepatocyte growth factor (factor de crecimiento de hepatocitos)
- HIF:** hypoxia-inducible factors (factor inducible por hipoxia)
- HMG-CoA:** 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A
- HNF4 α :** hepatocyte nuclear factor 4 α (factor nuclear hepático 4 α)
- HRE:** hypoxia response element (elemento de respuesta a hipoxia)
- IGF1:** insulin-like growth factor 1 (factor de crecimiento insulínico 1)
- IRS:** insulin receptor substrate (sustrato del receptor de insulina)
- MAPK:** mitogen-activated protein kinases (proteínas quinasas activadas por mitógenos)
- NAFLD:** non-alcoholic fatty liver disease (esteatosis hepática no alcohólica)
- OAT:** ornitina aminotransferasa
- PCK:** phosphoenolpyruvate carboxykinase (fosfoenolpiruvato carboxiquinasa)
- PI3K:** phosphoinositide 3-kinase (fosfoinositol-3-quinasa)
- pO₂:** presión parcial de oxígeno
- REL:** retículo endoplasmático liso
- SREBP-1c:** Sterol regulatory element-binding protein 1c (proteína de unión al elemento regulador del estero 1c)
- VLDL:** very low-density lipoprotein (lipoproteínas de muy baja densidad)

Resumen

El hígado es un órgano con múltiples funciones, las cuales son necesarias para el metabolismo y la homeostasis de todo el organismo. Aunque se ha considerado un órgano homogéneo en su estructura, en realidad presenta una organización funcional que depende de la localización de los hepatocitos a lo largo del sinusoides. Es lo que se conoce como zonación hepática. Muchas de las funciones del hígado presentan zonación, como los metabolismos glucídico y lipídico, el metabolismo proteico y la eliminación del amonio, la síntesis de bilis o la eliminación de xenobióticos. En este trabajo nos centraremos en la zonación del metabolismo, su regulación a través de vías de señalización y gradientes de oxígeno, hormonas o sustratos, su importancia en la fisiología hepática y su implicación en la patología metabólica, fundamentalmente en la esteatosis no alcohólica y en la resistencia a la insulina.

Palabras clave: zonación hepática, zonación metabólica, metabolismo hepático, vías de señalización, resistencia a la insulina, esteatosis hepática no alcohólica.

Abstract

The liver is an organ with multiple functions, which are necessary for the metabolism and homeostasis of the whole organism. Although it has been considered a homogeneous organ in its structure, it actually presents a functional organization that depends on the location of the hepatocytes along the sinusoid. It is what is known as liver zonation. Many liver functions exhibit zonation, such as glucose and lipid metabolism, protein metabolism and ammonia removal, bile synthesis or xenobiotic elimination. In this work we will focus on metabolism zonation, its regulation through signaling pathways and oxygen, hormones or substrates gradients, its importance in liver physiology and its implication in metabolic pathology, mainly in non-alcoholic fatty liver disease and in insulin resistance.

Key words: liver zonation, hepatic zonation, metabolic zonation, liver metabolism, signaling pathways, insulin resistance, non-alcoholic fatty liver disease.

I. Introducción

El hígado es un órgano imprescindible para la vida que cumple con múltiples funciones: digestiva (síntesis y secreción biliar), metabólica (metabolismo glucídico, lipídico y proteico), de almacenamiento de diferentes moléculas como el glucógeno, las vitaminas y hierro entre otras, desintoxicante (metabolización o neutralización de bilirrubina, etanol, amonio, múltiples toxinas, etc.), inmunológica (células de Kupffer, síntesis de proteínas del complemento, proteína C reactiva,...) y hemostática (síntesis y regulación de diversos factores de la coagulación).

El objetivo de este trabajo es determinar la asociación existente entre la estructura de este órgano y su función, así como la interrelación entre la arquitectura hepática y algunas enfermedades metabólicas: cómo la enfermedad produce alteraciones en el tejido hepático y viceversa, cómo su desestructuración determina el inicio o evolución de la enfermedad.

La prevalencia de patología metabólica como la obesidad, el síndrome metabólico o la diabetes y su progresivo aumento, supone un gran problema en la sociedad actual, fundamentalmente en los países desarrollados. La esteatosis no alcohólica representa la enfermedad hepática más frecuente en países occidentales, siendo su prevalencia global del 25,2% (1) y en España del 25,8% (2). La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina constituyen un factor fundamental en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares, tanto en el síndrome metabólico como en la diabetes tipo 2 (3). La importancia de estos trastornos y la implicación de la estructura hepática en el metabolismo hacen que nos centremos en el estudio de su asociación y consecuencias.

I.I. Implicaciones anatómicas en la patología metabólica del hígado

El hígado es uno de los órganos más grandes del organismo, con cerca de 2.5 Kg de peso, lo que supone un 2-3% del peso corporal medio. Aproximadamente un 30% de este peso se debe a la sangre que contiene. Se sitúa en la cavidad abdominal, ocupando el hipocondrio derecho y gran parte de epigastrio (4–6).

Circulación hepática

Como acabamos de comentar, el hígado es un órgano muy vascularizado. Recibe más del 25% del gasto cardíaco (4). Presenta una doble circulación, ya que recibe sangre tanto de la arteria hepática como de la vena porta.

- La arteria hepática aporta el 25-30% de la sangre y el 50% del oxígeno necesario
- La vena porta es responsable del 70-75% del aporte sanguíneo y aporta la mayoría de los nutrientes que precisa el hígado.

Tanto la arteria hepática como la vena porta, junto con el colédoco (tríada hepática) se sitúan en el ligamento hepatoduodenal (anterior al hiato de Winslow) y en el hilio hepático con la siguiente distribución: vía biliar a la derecha, arteria hepática a la izquierda y vena porta posteriormente, entre ambos.

La arteria hepática común nace en el tronco celiaco. En su recorrido hacia el hilio hepático da origen a las arterias gastroduodenal y gástrica derecha, pasándose a llamar hepática propia y, antes de adentrarse en el parénquima hepático, se divide en dos ramas, derecha e izquierda para irrigar los respectivos lóbulos hepáticos. Dentro del hígado las arterias se van ramificando discurriendo en una vaina fibrosa perivascular con una rama de la vena porta y un conducto biliar (tríada portal), hasta llegar a los espacios porta. Allí la sangre arterial y venosa se mezclará en los sinusoides hepáticos (se ampliará en el apartado de histología).

La vena porta se forma por la unión de las venas mesentérica superior, y esplénica, que suele incorporar previamente la mesentérica inferior. Se trata de una vena sin válvulas que constituye un sistema de bajas presiones (3-5 mmHg) (4). Al igual que la arteria hepática, la vena porta se divide en el hilio hepático en dos ramas, una derecha y otra izquierda, que irrigan, respectivamente, una porción hepática derecha e izquierda (separada por la línea cavovesical). Los lóbulos cuadrado y caudado reciben colaterales de ambas ramas.

El drenaje venoso del hígado es recogido por las vénulas centrales o intralobulillares, que drenan en las venas sublobulillares, que se unen formando venas cada vez mayores hasta conformar las venas hepáticas.

Segmentación hepática

Esta se realiza según la distribución de la circulación hepática, arterias, conductos biliares, venas hepáticas y, principalmente, de las ramas de la vena porta. Couinaud describió ocho segmentos hepáticos, enumerados en el sentido de las agujas del reloj (figura 1).

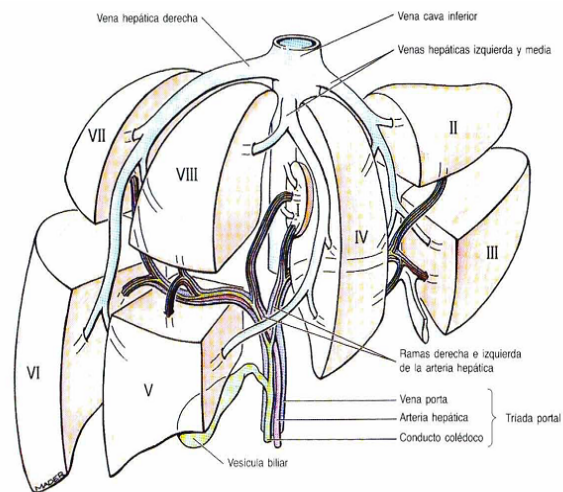


Figura 1. Segmentación hepática. Obtenida de: Midorikawa Y, Takayama T. Caudate lobectomy (segmentectomy 1). J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2012;19:48–53.

Inervación

La inervación del hígado depende de: ramas hepáticas de los nervios vagos, que se encargan de la innervación parasimpática, y fibras simpáticas procedentes del plexo celiaco. Todas ellas alcanzan el hígado a través del hilio, junto con vasos y conductos biliares. (4,7)

I.II. Aspectos fundamentales de la histología hepática y su relevancia en la zonación

El hígado está compuesto por:

- Parénquima: formado por hepatocitos que se organizan en lobulillos. Constituye la mayor parte del órgano.
- Estroma: tejido conjuntivo continuación de la cápsula de Glisson. Envuelve vasos sanguíneos y linfáticos, conductos biliares y nervios en su recorrido entre los hepatocitos.
- Sinusoides: vasos situados entre hepatocitos. Transportan la sangre desde las ramas terminales de la arteria hepática y la vena porta hasta las venas centrales.
- Espacio de Disse: espacio perisinusoidal; separa el endotelio sinusoidal y los hepatocitos (8).

Lobulillo hepático

Los hepatocitos se agrupan formando trabéculas de 15-25 células y una o dos células de grosor, que se dirigen desde la vena central hasta los espacios portales (tejido conectivo donde se encuentra la tríada portal). Las trabéculas están separadas unas de otras por los sinusoides hepáticos (figura 2).

Esta organización da lugar a una estructura hexagonal, el lobulillo hepático, constituido por trabéculas de hepatocitos, la vena central en el centro del lobulillo y los espacios porta en los ángulos del hexágono (figura 3). La sangre discurre

desde los espacios porta, a través de los sinusoides (donde se mezclan la sangre arterial y venosa) hasta drenar en la vena central. La bilis secretada por los hepatocitos pasa por los espacios intercelulares y, a través de los canalículos biliares, llega a los conductos biliares interlobulillares situados en los espacios porta (figura 2).

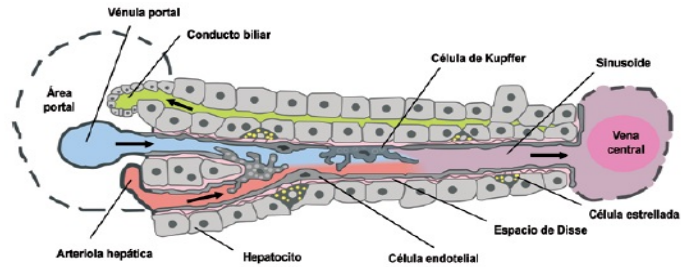


Figura 2. Lobulillo hepático, esquema. Obtenido de: Bailardo A. Síndrome cardio-hepático. ¿Qué debemos saber como cardiólogos? *Insuf Card.* 2015;10:66-77.

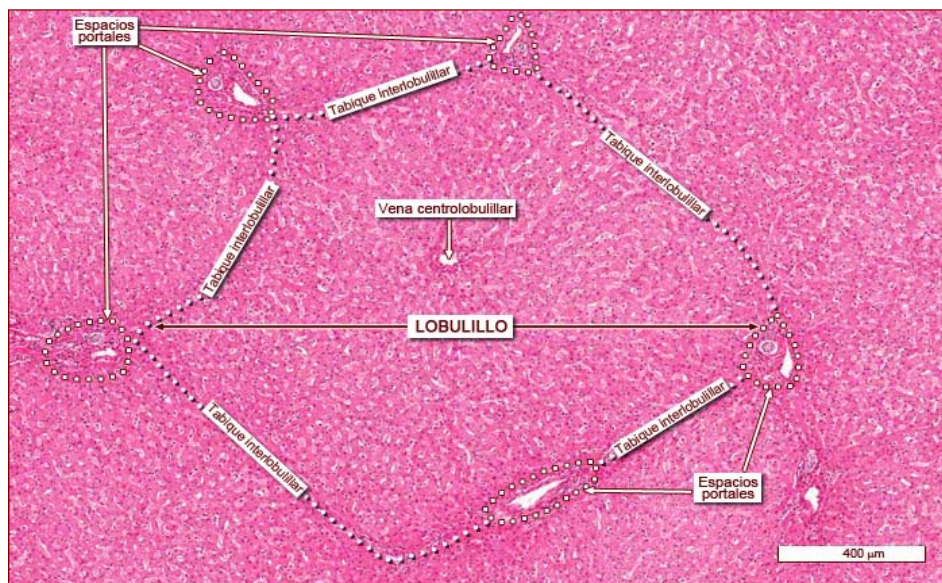


Figura 3. Lobulillo hepático, corte histológico. Obtenido de: Unizar. Histología, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza [Internet], c2016 [consultado 22 de mayo 2017]. Disponible en: <http://wzar.unizar.es/acad/histologia/inicio.html>

El lobulillo hepático fue descrito por Kiernan en sus estudios histológicos del hígado del cerdo. En el cerdo, el lobulillo hepático es fácilmente reconocible debido a un tejido conectivo más extenso (9). Sin embargo, la definición y estudio de una estructura requiere que represente la función del órgano. Por ello posteriormente se describieron otras dos unidades estructurales en el parénquima hepático: el lobulillo portal y el acino hepático (figura 4).

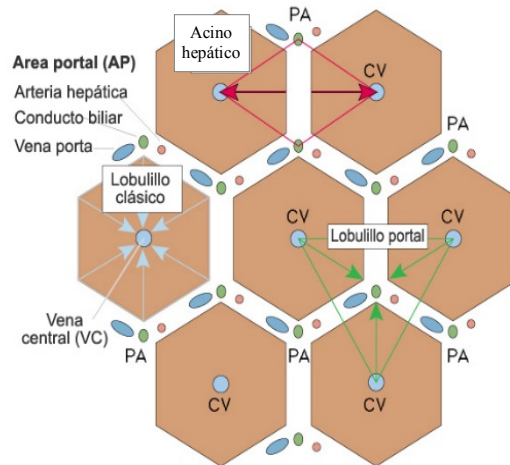


Figura 4. Lobulillo hepático, lobulillo portal y acino hepático. Modificada de: Pérez R. Septiembre 2014. Medicina 9. Láminas histológicas de Hígado – Microscopio óptico [Internet]. [Consultado el 8 de mayo 2017]. Disponible en: http://medicina9.blogspot.com.es/2010/10/laminas-histologicas-de-higado_22.html

El lobulillo portal es una estructura triangular con centro en la tríada portal y como límites las tres venas centrales más próximas y las líneas imaginarias que las unen. Incluye las porciones de tres lobulillos hepáticos que drenan la bilis a un mismo conducto biliar interlobulillar; resaltando, por tanto, la función exocrina del hígado (figura 4).

El acino hepático (o acino de Rappaport) tiene forma de rombo, limitado por dos venas centrales y las tríadas portales situadas entre estas. El interés de este concepto es que se trata de la unidad estructural que aporta mejor concordancia entre perfusión sanguínea, actividad metabólica y patología hepática (8), siendo de gran importancia en la zonación hepática, como se verá más adelante (figura 4).

Sinusoides

Los sinusoides son vasos situados entre las trabéculas de hepatocitos, que transportan la sangre desde los espacios porta (ramas de la arteria hepática y de la vena porta) hasta la vena central situada en el centro del lobulillo. En ellos se mezclan la sangre arterial y venosa (figura 2).

Están revestidos por un endotelio sinusoidal discontinuo, con grandes espacios entre células contiguas y con numerosas fenestraciones. Por ello, las moléculas sanguíneas de menos de 0,5 μm de diámetro pueden salir del sinusoides con facilidad (10).

Otro componente del revestimiento sinusoidal son las células de Kupffer. Se trata de macrófagos residentes, derivados de los monocitos, que se sitúan entre las células del endotelio sinusoidal, sin unirse a estas (tienen gran movilidad). Forman parte del sistema fagocítico mononuclear, encargándose de la eliminación de moléculas y células, como hematíes dañados o envejecidos.

Ultraestructura de los hepatocitos

Los hepatocitos son células poligonales de 20-30 μm que constituyen el 60% del total de células del hígado (9,10).

Dispuestas en trabéculas, cada célula está en contacto con otros hepatocitos y, a la vez, limita el espacio de Disse. Por ello la membrana de los hepatocitos presenta dos dominios:

- Laterales: entre hepatocitos. Forman los espacios intercelulares y los canalículos biliares, donde los hepatocitos secretan la bilis que producen.
- Sinusoidales: presentan numerosas microvellosidades que ocupan el espacio de Disse para favorecer el intercambio de moléculas con la sangre.

Los hepatocitos presentan un núcleo grande y esférico de tamaño variable. Un 10-25% de las células son binucleadas (9). Además, los hepatocitos pueden ser diploides (núcleos más pequeños) o tetraploides (más grandes). El 60-70% de los hepatocitos del hígado adulto son mononucleados y tetraploides (9).

La actividad mitótica del hígado es escasa ya que la vida media de los hepatocitos es de aproximadamente 150 días. Sin embargo, la proliferación de hepatocitos es evidente tras hepatectomía parcial o lesión tóxica del hígado, recuperando este su tamaño y configuración normal (regeneración hepática).

El citoplasma del hepatocito es acidófilo y en él encontramos diversas estructuras. Aquellas de interés serán descritas a continuación.

Las células hepáticas presentan abundantes mitocondrias (800-1000) debido a sus necesidades energéticas. Son especialmente abundantes en los hepatocitos próximos al área periportal.

Los lisosomas contienen gran cantidad de enzimas hidrolíticas, como la fosfatasa ácida. Los hepatocitos están involucrados en procesos de degradación de materiales endógenos (lisosomas autofágicos) y exógenos (lisosomas heterofágicos). Son más numerosos en los hepatocitos próximos a la vena central (región perivenosa)

Los hepatocitos presentan numerosos peroxisomas y especialmente grandes. Estos orgánulos contienen diversas oxidasas para distintas sustancias. Su acción origina peróxido de hidrógeno, tóxico que es degradado por la catalasa (principal enzima de los peroxisomas). Estas reacciones son fundamentales para procesos de desintoxicación que tienen lugar en el hígado, como la del alcohol. Los peroxisomas también son más abundantes en la región perivenosa.

El retículo endoplasmático liso (REL) varía según la actividad metabólica ya que contiene numerosas enzimas involucradas en procesos de degradación, conjugación o síntesis de lípidos. Es especialmente abundante en los hepatocitos perivenosos.

Los hepatocitos tienen un gran aparato de Golgi que se ha relacionado con la excreción biliar (situado en los dominios laterales) y con la secreción de lipoproteínas, principalmente de muy baja densidad (VLDL) (en los dominios sinusoidales).

Además de los orgánulos, en el citoplasma de los hepatocitos encontramos diferentes inclusiones, principalmente:

- VLDL: más abundantes después de una comida grasa.
- Glucógeno: gránulos de 20-30 nm, electrondensos (partículas β). Aumentan después de las comidas y disminuyen con el ayuno. Son más abundantes en los hepatocitos próximos a la zona portal.

I.III. Fisiología hepática, la principal influencia de la zonación

El hígado tiene múltiples funciones: exocrinas, endocrinas, metabólicas, inmunitarias,... A continuación, se plantean algunas de las funciones fundamentales del hígado que como se detallará posteriormente se ven afectadas por la zonación hepática.

Metabolismo lipídico

La mayoría de las grasas de la dieta, absorbidas en el tubo digestivo, son transportadas en forma de quilomicrones. Estos llegan a los diferentes tejidos del organismo donde los lípidos, principalmente triglicéridos, serán almacenados o hidrolizados para obtener energía.

En el hígado, como en otros tejidos, tiene lugar la lipólisis. En primer lugar, los triglicéridos almacenados en el hígado o los procedentes de la sangre, tejido adiposo,... son hidrolizados en glicerol y ácidos grasos, los cuales son degradados en acetil coenzima A (Acetil-CoA) mediante β -oxidación mitocondrial. Posteriormente, el Acetil-CoA ingresa en el ciclo del ácido cítrico liberando gran cantidad de energía. Aunque la β -oxidación puede tener lugar en todas las células del organismo, lo hace principalmente y de forma más rápida en las del hígado. Además, el exceso de Acetil-CoA producido en el hígado se transporta al resto de tejidos en forma de ácido acetoacético (dos moléculas de Acetil-CoA) para la obtención de energía. De esta forma el hígado es responsable de una parte esencial del metabolismo de las grasas (11).

También en el hígado se produce la lipogénesis: síntesis de ácidos grasos a partir de Acetil-CoA y de triglicéridos a partir de ácidos grasos y glicerofosfato. Además, en el hígado se sintetiza el 90% de los fosfolípidos (11). Los lípidos sintetizados en el hígado pasan, en su mayoría, a la sangre, formando las lipoproteínas que llegarán a los tejidos. En los distintos tejidos, los lípidos son almacenados (por ejemplo, en tejido adiposo) o utilizados para obtener energía, formar estructuras celulares o en otros procesos metabólicos.

Además del colesterol ingerido en la dieta (colesterol exógeno), nuestro organismo sintetiza una cantidad aún mayor (colesterol endógeno), principalmente en el hígado. Hasta el 80% del colesterol se transforma en ácido cólico y es excretado en la bilis. El resto es transportado por las lipoproteínas en el plasma (mayormente en forma de ésteres de colesterol) y utilizado en el organismo para la síntesis de estructuras celulares (sobre todo membranas), hormonas suprarrenales y sexuales o como mecanismo de defensa en la piel.

El hígado es el principal órgano capaz de sintetizar cuerpos cetónicos a partir de ácidos grasos (cetogénesis) (12). Los cuerpos cetónicos (ácido acético, β -hidroxibutirato y acetona) son una fuente de energía alternativa a la glucosa. La cetosis aparece en situaciones de déficit de hidratos de carbono o en ausencia de insulina (diabéticos), que introduzca glucosa en las células. En estas situaciones aumenta el metabolismo lipídico y la síntesis de cuerpos cetónicos. La cetosis puede derivar en una acidosis grave, ya que las células solo pueden oxidar una cantidad limitada de cuerpos cetónicos.

Metabolismo glucídico

El hígado es el principal responsable de la homeostasis de los carbohidratos, consumiendo, almacenando y produciendo glucosa, resultando decisivo para mantener la glucemia dentro de límites normales (5,11).

Los hidratos de carbono de la dieta llegan al hígado a través de la vena porta en forma de monosacáridos (glucosa -principalmente-, fructosa, galactosa y ribosa). En el hígado serán metabolizados.

En el hígado tienen lugar los procesos de glucogenogénesis, glucólisis, glucogenólisis y neoglucogénesis.

En la glucogenogénesis la glucosa-1-fosfato es incorporada al glucógeno hepático, principal forma de almacenamiento de carbohidratos. Existe una vía indirecta en la que el glucógeno se forma a partir de otras moléculas, como lactato o aminoácidos, a través de la neoglucogénesis. El hígado es el principal reservorio de glucógeno del organismo.

A través de la glucólisis la glucosa es transformada en dos moléculas de ácido pirúvico que, a su vez, formarán dos de Acetil-CoA. Este último puede ser degradado en el ciclo de Krebs para la obtención de energía, sin embargo, en el hígado la glucólisis es una fuente poco relevante de metabolitos para la fosforilación oxidativa. Estos metabolitos son empleados para la síntesis de ácidos grasos, nucleótidos o aminoácidos.

La glucogenólisis es el proceso por el cual el glucógeno es descompuesto para formar de nuevo glucosa, mediante una reacción de fosforilación. Aunque tiene lugar en todos los tejidos del organismo, es cuantitativamente muy importante en el hígado (12).

En la neoglucogénesis se sintetizan moléculas de glucosa a partir de aminoácidos, ácidos grasos y glicerol de las grasas,...

En situaciones de hiperglucemia (periodo postprandial), la insulina favorece la glucólisis, para la obtención de energía, y la glucogenogénesis, para almacenar la glucosa necesaria en situaciones de ayuno. En situaciones de hipoglucemia (ayuno), el aumento de glucagón estimula la glucogenólisis y la neoglucogénesis, con el objetivo de aumentar la glucemia.

Metabolismo proteico

Las proteínas de la dieta llegan al hígado a través de la circulación portal, prácticamente todas en forma de aminoácidos.

La mayoría de estos aminoácidos son catabolizados, otros se emplean para la síntesis de nuevas proteínas y una pequeña parte pasan a la circulación como aminoácidos libres (12). No existe un sistema específico de almacenamiento de aminoácidos (como ocurre con el glucógeno y la glucosa), sino que el equilibrio entre síntesis y degradación de las proteínas corporales (especialmente de músculo e hígado) regula los niveles de aminoácidos según las necesidades (13).

En el hígado, por medio de transaminación, se sintetizan gran cantidad de proteínas a partir de aminoácidos: la mayoría de las proteínas plasmáticas, proteínas estructurales, enzimas, radicales hemo,...

La síntesis de proteínas plasmáticas en el hígado puede variar de 15 a 50 g/día, (11). Algunas de estas proteínas son:

- Albúmina: proteína sérica más abundante. Al día se sintetizan 10-12 gramos de albúmina (25% de la síntesis proteica del hígado) (12). Su principal función es aportar presión osmótica al plasma.
- Globulinas: excepto las γ -globulinas
- Fibrinógeno, protrombina, factores de la coagulación V, VII, IX, X, XII y XIII.
- Proteínas de transporte: haptoglobina, transferrina, ceruloplasmina, lipoproteínas (principalmente VLDL), ...
- Proteína C reactiva, factores de crecimiento, ...

También en el hígado se pueden sintetizar los aminoácidos no esenciales, necesarios para múltiples procesos fisiológicos y metabólicos.

Los aminoácidos pueden ser empleados para la obtención de energía o formación de ácidos grasos o carbohidratos. Para ello deben perder su grupo amino (desaminación), reacción que produce amoníaco. Los aminoácidos desaminados son oxidados por diversas vías que convergen en el ciclo de Krebs.

El amoníaco puede resultar tóxico si se acumula. Su principal origen es la desaminación de las proteínas, aunque también las bacterias intestinales producen cierta cantidad. En el hígado, el amoníaco es transformado en urea, que es excretada por la orina.

Otras funciones metabólicas

El hígado es capaz de almacenar vitamina A (principalmente), D y B₁₂. La vitamina A es liberada a la circulación en forma de retinol cuando es necesaria (importante para la

vista). En el hígado, la vitamina D3 (colecalfiferol) se convierte en 25-hidroxicolecalciferol, que, en el riñón, pasará a 1,25-dihidroxicolecalciferol (forma activa de la vitamina, importante para el metabolismo fosfocálcico). La vitamina K también se relaciona estrechamente con los hepatocitos puesto que es necesaria para la síntesis de los factores II (protrombina), VII, IX y X de la coagulación (5,11).

El hígado también participa en el almacenamiento, metabolismo y homeostasis del hierro (8). En él se sintetizan la mayoría de las proteínas que intervienen en su transporte y metabolismo (transferrina, haptoglobina, hemopexina,...). Además, el hierro se almacena en el citoplasma de los hepatocitos en forma de ferritina o gránulos de hemosiderina, actuando como depósito y regulador de su concentración plasmática.

II. Zonación hepática: concepto, implicaciones y determinantes

El hígado, en general, es considerado un órgano homogéneo debido a una estructura anatómica uniforme (lobulillos hepáticos) y su apariencia histológica (hepatocitos indistinguibles histológicamente unos de otros). Sin embargo, los hepatocitos presentan una gran heterogeneidad a nivel molecular, diferenciándose en las funciones fisiológicas, bioquímicas y metabólicas que realizan (13–19)

A finales de los 50, Rappaport introdujo el concepto de “acino hepático”. Como hemos visto previamente en la histología hepática, este concepto hace referencia al parénquima limitado entre dos venas centrales y las dos tríadas portales situadas entre estas, por lo que tiene una forma romboidal. El eje menor del acino, situado entre las dos tríadas portales, separa dos lobulillos hepáticos contiguos y contiene vasos sanguíneos de distribución. Esto hace que el acino hepático origine tres zonas diferenciables de hepatocitos (figura 5):

- Zona 1: hepatocitos más próximos al eje menor y a los vasos y, por tanto, con mejor aporte de oxígeno y sustancia nutritivas. Se corresponde con la región periférica de los lobulillos hepáticos
- Zona 2: entre las otras dos, aunque sin límites bien definidos.
- Zona 3: hepatocitos más lejanos al eje menor y más próximos a la vena central; con menor aporte de oxígeno. Se corresponde con la región central del lobulillo hepático.

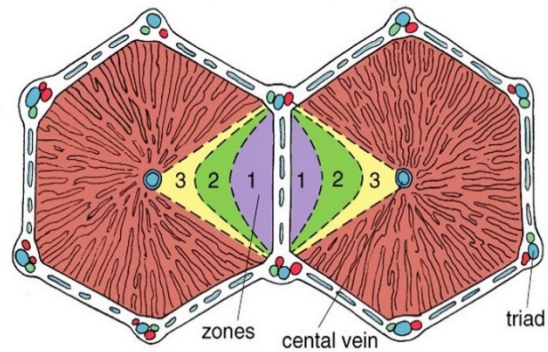


Figura 5. Zonas del acino hepático. Obtenido de: (8)

Como se ha comentado, la importancia de este concepto radica en la asociación entre la microcirculación hepática y la estructura, que permitirá relacionar ambas con el metabolismo hepático.

Al mismo tiempo, Novikoff y Shank demostraron mediante técnicas histoquímicas una distribución variable de enzimas en los hepatocitos según su localización (20,21). Sin embargo, no fue hasta 1978 cuando Jungermann y Sasse propusieron el término de zonación metabólica, basándose en las diferencias funcionales que presentaban los hepatocitos según su posición a lo largo del eje porto-central (22) (figura 6).

Este concepto, que inicialmente se aplicó al metabolismo glucídico, se extendió posteriormente a los metabolismos lipídico y proteico, a la formación de urea y muchas otras de las funciones del hígado (detoxificación de fármacos, secreción biliar o, incluso, la propia regeneración hepática (15)).

Según la zonación hepática los hepatocitos están especializados funcionalmente dependiendo de su localización: periportal o perivenosa; estando expuestos a diferentes condiciones metabólicas (presión parcial de oxígeno, hormonas, nutrientes,...). La expresión de genes, enzimas y receptores varía de unos hepatocitos a otros según su posición.

Las trabéculas de hepatocitos, de 15-25 células, quedarían divididas en (figura 6):

- Zona 1 (periportal): 6-8 hepatocitos más próximos a la triada portal.
- Zona 2 (intermedia): zona mal delimitada de 6-10 hepatocitos centrales.
- Zona 3 (perivenosa o pericentral): 2-3 hepatocitos más próximos a la vena central.

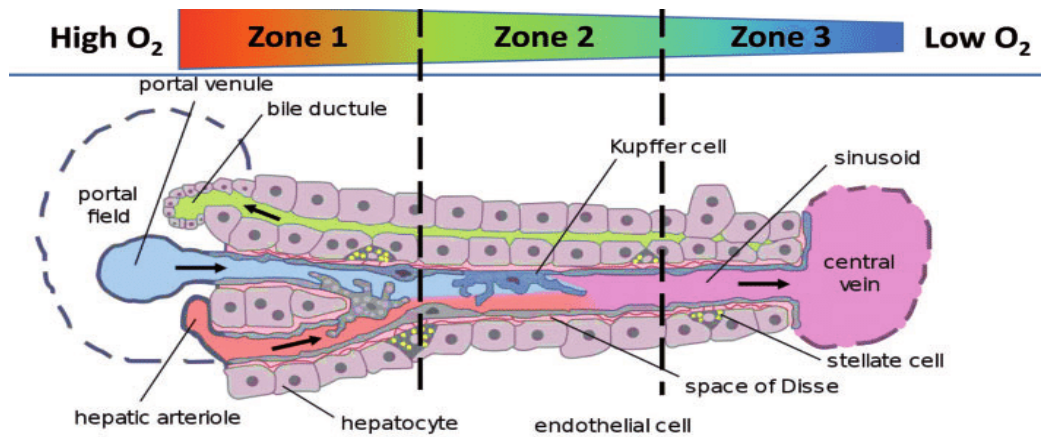


Figura 6. Zonación hepática en el lobulillo hepático. Gradiente de oxígeno como ejemplo de zonación. Obtenido de: Lee-Montiel F, George S, Gough A, et al. Control of oxygen tension recapitulates zone-specific functions in human liver microphysiology systems. Experimental Biology and Medicine.2017.

II.I. Zonación metabólica, la repercusión funcional de la organización hepática

Esta heterogeneidad funcional de los hepatocitos no es casual y desempeña un papel fundamental en muchas de las funciones metabólicas del hígado.

De este modo, por ejemplo, los hepatocitos periportales están más especializados en gluconeogénesis y β -oxidación, mientras que los hepatocitos perivenosos lo están en glicólisis y lipogénesis (16). Este mecanismo permite que en el hígado se realicen distintas funciones metabólicas en el lugar más indicado para ello (mayor concentración de oxígeno, sustrato, enzimas,...). Así, los procesos metabólicos relacionados tienen lugar en la misma zona, favoreciendo su sinergia; mientras que los procesos metabólicamente opuestos se realizan en zonas separadas, evitando la interferencia entre ellos (competición por sustratos comunes) y la consiguiente pérdida de energía.

Sin embargo, es necesario tener en cuenta que esta zonación es un sistema dinámico, no estático, que se modifica en gran medida por el estado nutricional o la influencia de hormonas, fármacos, oxígeno,... En consecuencia, la zonación juega un papel fundamental para el mantenimiento de la homeostasis del organismo y su adaptación a diferentes circunstancias.

Zonación del metabolismo glucídico

El hígado juega un papel fundamental para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. Como ya se ha mencionado, durante el periodo postprandial la glucosa es empleada para la obtención de energía o almacenada (glucólisis y glucogenogénesis), mientras que, en los periodos de ayuno, el hígado estimula la producción de glucosa para mantener la normogluceemia (glucogenólisis y neoglucogénesis) (16).

Debido a la expresión de genes y a la distribución de las enzimas responsables de estos procesos, la glucólisis predomina en la zona perivenosa (mayor concentración de glucoquinasa y piruvato quinasa L), mientras que la neoglucogénesis tiene lugar en la periportal (mayor concentración de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa). Sin embargo, la concentración de estas enzimas depende del estado nutricional, oxígeno, hormonas (insulina y glucagón),... Es lo que se denomina dinámica de la zonación.

Por otro lado, la neoglucogénesis es una reacción endotérmica, que precisa de la energía del metabolismo oxidativo y un ambiente aeróbico (ambos predominantes en la zona periportal); por el contrario, la glucólisis es una reacción exotérmica, que no tiene estas necesidades, situándose en la zona perivenosa (eficiencia metabólica de la zonación).

En la fase absorptiva la glucosa es captada en la zona perivenosa, donde se emplea para la síntesis de glucógeno. Una vez que los depósitos de glucógeno han sido reabastecidos, la glucosa es transformada en lactato y este es liberado a la circulación general. Al pasar la sangre de nuevo por el hígado, el lactato es captado en la zona periportal, donde formará glucógeno por la vía indirecta (mediante neoglucogénesis). Esta circulación del lactato

apoya la paradoja de la glucosa, teoría que defiende que la mayoría del glucógeno del organismo no se forma a partir de glucosa, sino de otros precursores como lactato y piruvato, a través de la vía indirecta (figura 7).

Durante el ayuno, en la fase postabsortiva, la glucogenólisis se inicia en la zona periportal, liberando glucosa. Posteriormente, el glucógeno restante es transformado en lactato, principalmente en la zona perivenosa. De forma similar a como ocurría en la fase absorptiva, el lactato es liberado a la circulación general y, al pasar de nuevo por el hígado, es captado en la zona periportal. En los hepatocitos periportales acabará formando glucosa mediante neoglucogénesis (13) (figura 7).

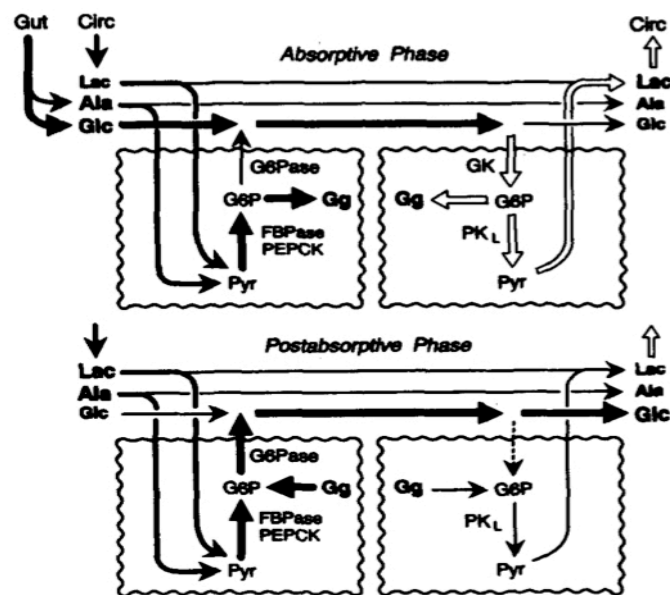


Figura 7. Zonación del metabolismo glucídico. Obtenido de: (13). Ala: alanina; G6P: glucosa-6-fosfato; Gg: glucógeno; Glc: glucosa; Lac: lactato; Pyr: piruvato; FBPase: fructosa-1,6-bifosfatasa; G6Pase: glucosa-6-fosfatasa; GK: glucoquinasa; PEPCK: fosfoenolpiruvato carboxiquinasa; PK_L: piruvato quinasa tipo L; Circ: circulación. Esta imagen se puede consultar a mayor tamaño en el anexo.

Zonación del metabolismo lipídico y secreción biliar

A diferencia del metabolismo de los carbohidratos, la zonación del metabolismo lipídico está menos clara y ha creado debate, con resultados diferentes y contradictorios en diversos estudios (14,23,24). Estas diferencias podían deberse a las distintas condiciones en las que se realizaban los estudios y la influencia de factores sanguíneos

(oxígeno, hormonas,...), así como las diferentes técnicas empleadas para los estudios (histoquímica, microdissección, perfusión de digitonina-colagenasa,...).

La utilización de los ácidos grasos para la obtención de energía, mediante la β -oxidación, tiene lugar en los hepatocitos periportales. La actividad de carnitina palmitoil-transferasa-1 y carnitina acilcarnitina translocasa (enzimas de la β -oxidación), es mayor en esa zona, así como el aporte de oxígeno necesario (24). La cetogénesis, dependiente del Acetil-CoA producido en la β -oxidación, parece que tiene lugar en la misma zona, aunque hay estudios con resultados contradictorios según las enzimas estudiadas o técnicas empleadas (24) (figura 8).

La lipogénesis predomina en los hepatocitos perivenosos, donde se observa mayor concentración de enzimas lipogénicas (Acetil-CoA carboxilasa, ATP citrato liasa y ácido graso sintasa). Esta localización es congruente con la zonación de la glucólisis, que finaliza con la síntesis de Acetil-CoA, metabolito inicial de la lipogénesis (figura 8).

La síntesis de triglicéridos y de lipoproteínas (VLDL), parece ser mayor en la zona perivenosa. El hecho de que la lipogénesis también se produzca en esta zona (mayor disponibilidad de ácidos grasos) concuerda con esta observación (figura 8).

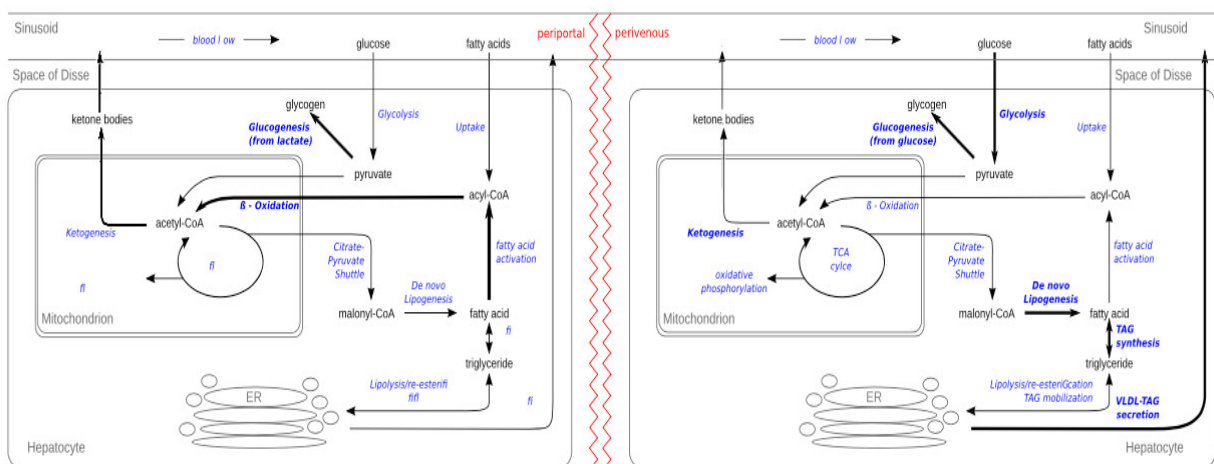


Figura 8. Zonación del metabolismo lipídico. Modificada de: (24). ER: retículo endoplásmico; TAG: triglicéridos; TCA: ácidos tricarboxílicos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad. Esta imagen se puede consultar a mayor tamaño en el anexo.

La síntesis *de novo* de colesterol tiene lugar en la zona periportal, donde las concentraciones de HMG-CoA reductasa, ATP citrato liasa y Acetil-CoA son mayores. Su eliminación depende de la síntesis de ácidos biliares.

La bilis producida por los hepatocitos se secreta a los canalículos biliares y es transportada hacia las triadas portales. La síntesis de ácidos biliares es mayor en la zona perivenosa, donde, además, es mayor la actividad de colesterol 7- α -hidroxilasa (enzima encargada del primer paso de la síntesis de ácidos biliares y que la limita) (24).

Zonación del metabolismo de aminoácidos y amonio

Como se ha mencionado previamente (ver metabolismo proteico) las proteínas llegan al hígado en forma de aminoácidos. Estos aminoácidos serán empleados para la síntesis de nuevas proteínas o serán catabolizados mediante desaminación.

La degradación del amonio producido por la desaminación de aminoácidos constituye uno de los procesos con una zonación hepática más marcada. Este es inicialmente metabolizado en la zona periportal, formando urea (mayor concentración de carbamoil fosfato sintetasa y arginasa 1). El amonio restante es convertido en glutamina en los hepatocitos perivenosos (mayor expresión de glutamina sintetasa), que será liberada a la circulación y llegará posteriormente a la zona periportal, donde también será transformada en urea (13) (figura 9).

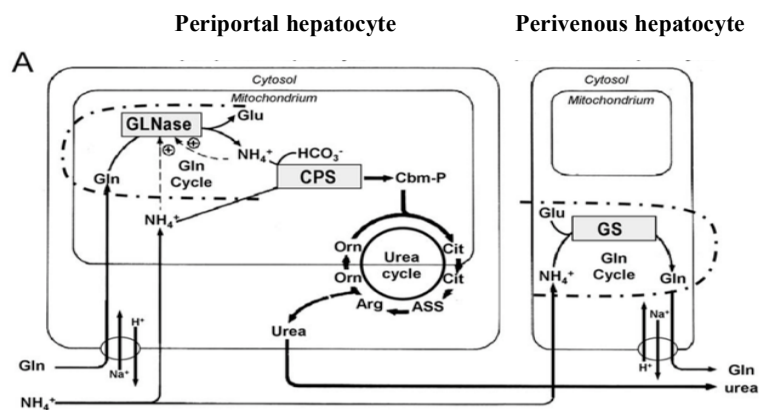


Figura 9. Zonación del metabolismo de aminoácidos y detoxificación del amonio. Modificada de: (25). Arg: arginina; ASS: argininosuccinato sintetasa; Cbm-P: carbamoil fosfato; Cit: citrulina; CPS: carbamoil fosfato sintetasa; Gln: glutamina; GLNase: glutaminasa; Glu: glutamato; GS: glutamina sintetasa; Orn: ornitina. Esta imagen se puede consultar a mayor tamaño en el anexo.

La vía de la ureogénesis constituye un sistema de alta capacidad pero baja afinidad por el amonio, por lo que este necesita de la síntesis de glutamina para que su eliminación sea eficaz, una vía de alta afinidad pero baja capacidad (13,23,25).

De este modo la producción de urea y glutamina no se superponen, quedando casi completamente separadas. La enzima glutamina sintetasa se encuentra localizada únicamente en los hepatocitos más próximos a la vena central (1-3 capas de células) lo que supone aproximadamente un 7% de los hepatocitos. La carbamoil fosfato sintetasa y la mayoría de enzimas del ciclo de la urea se encuentran en el resto del parénquima, coincidiendo con la glutamina sintetasa solo en un 2-3% de los hepatocitos (23).

La mayoría de aminoácidos son captados en la zona periportal, en relación con la ureogénesis y gluconeogénesis, a excepción del glutamato, que es captado en la región perivenosa para la síntesis de glutamina, restringida a esta zona (13,14). La síntesis de proteínas hepáticas parece tener lugar en todos los hepatocitos, sin embargo también presentaría zonación, predominando en la región periportal (especialmente la albumina) (15,17).

Zonación del metabolismo energético (fosforilación oxidativa)

La mayor parte de la energía del metabolismo hepático, ya sea a partir de ácidos grasos, aminoácidos o, en menor grado, de glucosa; proviene de la oxidación de sus metabolitos en el ciclo de Krebs. Estas reacciones tienen lugar en las membranas mitocondriales.

Como se ha mencionado previamente, el número de mitocondrias es mayor en la zona periportal; además, la actividad de succinato deshidrogenasa y citocromo oxidasa (enzimas encargadas de la fosforilación oxidativa) es mayor en esta zona, así como el gradiente ATP/ADP (23). Esta observación coincide con el resto de procesos que presentan zonación: un mayor gradiente de oxígeno en la zona periportal, mayor degradación de ácidos grasos y aminoácidos,... La glucólisis, que precisa un menor gradiente de oxígeno y cuyo fin no es la fosforilación oxidativa, se sitúa en la zona perivenosa.

Flexibilidad de la zonación metabólica

La zonación hepática puede dividirse en zonación dinámica o estática. La primera se ve modificada por hormonas, sustratos u oxígeno presentes en la sangre que llega al hígado y afecta a las enzimas que presentan un gradiente a lo largo del sinusoides, principalmente las implicadas en los metabolismos glucídico y lipídico. Estas moléculas regulan la expresión génica de los hepatocitos, modificando su fenotipo periportal/ perivenoso y estimulando o inhibiendo las diferentes vías metabólicas, según el momento del día y, sobre todo, según la ingesta (16,19).

Otros enzimas, como la carbamoil fosfato sintetasa o la glutamina sintetasa presentan una zonación estática. Su distribución no se modifica con la ingesta o con los niveles de oxígeno de la sangre, sino que estaría regulada a nivel transcripcional por otros mecanismos (se verá a continuación).

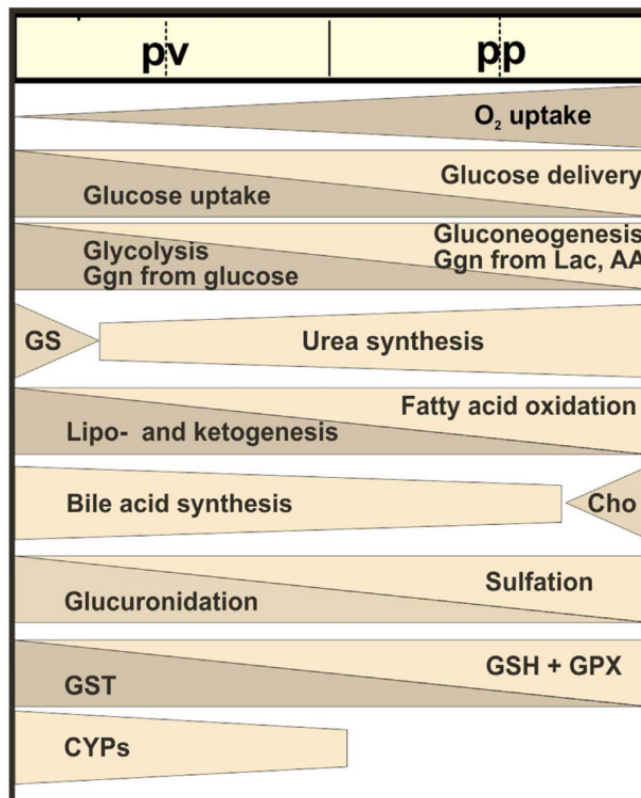


Figura 10. Zonación del metabolismo hepático. Obtenido de: (18). AA: aminoácidos; Cho: síntesis de colesterol; CYP: citocromo; Ggn: glucógeno; Lac: lactato; GPX: glutatión peroxidasa; GS: glutamina sintetasa; GST: glutatión transferasa; pp: periportal; pv: perivenoso.

II.II. Regulación y determinantes de la zonación

Desde el descubrimiento de la zonación, se ha tratado de determinar cuáles son los factores o señales que originan, controlan o modulan esta organización de las células hepáticas. Muchos factores han sido relacionados con la zonación como posibles determinantes: gradientes de oxígeno, nutrientes, metabolitos, hormonas o citoquinas, inervación del sistema nervioso autónomo, matriz extracelular y, más recientemente, diferentes moléculas señalizadoras.

Hipótesis

A lo largo de los últimos años se han establecido distintas hipótesis acerca del origen y desarrollo de la zonación.

1. Hipótesis del origen en el desarrollo: sugiere que los hepatocitos periportales y perivenosos tienen diferentes orígenes embriológicos. Sin embargo, el hígado de un neonato no presenta zonación, presentando todos los hepatocitos características propias de ambas poblaciones. Las zonas del acino hepático del adulto se observan en 4-6 días postparto (14).

2. Teoría del flujo hepático vectorial: los hepatocitos periportales tienen más tendencia a la proliferación que los perivenosos. Según esta hipótesis todos los hepatocitos derivan de las zonas periportales y migran hacia las zonas perivenosas, madurando en su trayecto y adquiriendo diferentes capacidades metabólicas. En contra, se ha demostrado que la regeneración hepática tiene lugar en ambas zonas del hígado. Además, esto no explicaría las rápidas modificaciones que se producen en la zonación según las variaciones nutricionales.

3. Hipótesis sanguínea: la circulación hepática discurre desde la zona periportal (ramas terminales de la vena porta y arteria hepática) hacia la vena central a través de los sinusoides. Este hecho determina la existencia de gradientes de oxígeno, nutrientes, hormonas, metabolitos,... que varían entre ambas zonas, de modo que los hepatocitos de

cada zona están expuestos a diferentes microambientes. Esta teoría defiende este mecanismo como origen de la zonación. Sin embargo, así como el metabolismo glucídico se ve muy determinado por las concentraciones de oxígeno u hormonas, existen sistemas metabólicos con zonación estable, que no se modifican fácilmente con las variaciones sanguíneas; como la detoxificación del amonio o la síntesis de glutamina (15). Esto impulsó la búsqueda de otros mecanismos independientes de los factores reguladores transmitidos por la sangre.

4. Interacciones entre células y la matriz extracelular: la expresión fenotípica de los hepatocitos dependería de factores inductores producidos por las células endoteliales o mesenquimales del hígado (26). Además, la composición de la matriz extracelular varía de la zona periportal, con mayor proporción de laminina y colágeno tipo IV y V, a la zona perivenosa, donde predominan la fibronectina y el colágeno I, III y VI (13), lo que podría determinar la organización y actividad de las células parenquimatosas y no parenquimatosas.

5. Control transcripcional de la zonación: la zonación depende del gradiente de enzimas existente en los hepatocitos y estas enzimas se forman a partir de la expresión de genes. Se ha demostrado que determinados procesos metabólicos y su zonación están regulados por los niveles de ARNm (15). De esta forma se ha involucrado a diversas vías de señalización en la regulación de la zonación: vías de señalización como Wnt/ β -catenina, hedgehog y factores de crecimiento como el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF).

6. Modelo post-diferenciación: según esta teoría (la que parece más plausible), la zonación está básicamente determinada por los gradientes de moléculas señalizadoras y factores de crecimiento y son el resto de mecanismos (gradientes de oxígeno, nutrientes, hormonas, citoquinas,...) los que modulan la expresión génica, desde un punto de vista más dinámico.

Vías de señalización

Las moléculas que las componen regulan la organización espacial de las células en un determinado tejido, con especial importancia en los procesos de embriogénesis, morfogénesis y organogénesis (17). En el adulto su actividad está inhibida, reapareciendo en situaciones de lesión o pérdida de tejido o en el desarrollo de diferentes tipos de cáncer. Sin embargo, en el adulto, también se han relacionado con la organización estructural de diferentes tejidos.

En el hígado se han asociado diversas vías de señalización con la zonación. La principal es la vía Wnt/ β -catenina y su inhibidor, la proteína expresada por el gen *adenomatous polyposis coli* (APC). Otros mecanismos son: Ha-RAS/MAPK y HGF, Hedgehog, el factor nuclear hepático 4 α (HNF4 α), microARNs,...

Wnt/ β -catenina

La asociación de esta vía de señalización se sugirió al descubrir que los tumores hepáticos con mutaciones que la activaban expresaban genes propios de la región perivenosa. En los estudios sucesivos se demostró un predominio de β -catenina en los hepatocitos perivenosos, mientras que, en los periportales, se expresaba en mayor medida el gen APC, involucrado en la degradación de la β -catenina.

La β -catenina tiene dos funciones, implicada en la adhesión celular (a través de las cadherinas) y en la transcripción genética. Permanece en el citosol, fosforilada y unida a dos supresores tumorales (APC y Axina), lo que estimula la degradación de la β -catenina por el proteosoma. La unión del ligando Wnt a los receptores Frizzled favorece la separación de la β -catenina y su desfosforilación. Esta pasa al núcleo y regula la transcripción de determinados genes. Estos genes están implicados en procesos como la síntesis de glutamina (Gs -codifica la glutamina sintetasa-), metabolismo de fármacos (CYP450) o la síntesis de ácidos biliares (todos ellos predominantemente perivenosos)

La activación de β -catenina o la inactivación de APC (su inhibidor), induce la expresión, en todo el lobulillo, de genes que normalmente son exclusivos del área

perivenosa. Por otro lado, el bloqueo de la señal de Wnt, extiende un fenotipo característicamente periportal hasta los hepatocitos perivenosos (16). Esto demuestra que la vía Wnt/ β -catenina estimula la transcripción de genes perivenosos e inhibe los periportales. Es probable que la β -catenina actúe mediante un gradiente, disminuyendo desde los hepatocitos perivenosos (máximo) hasta los de la zona intermedia (19).

Ha-RAS/MAPK

La expresión de genes característica de la región periportal está regulada por la vía Ha-RAS, de forma similar a la β -catenina y la zona perivenosa.

También esta vía se asoció a la zonación por la observación de tumores, cuyas mutaciones en el gen Ha-RAS favorecían el desarrollo de un patrón periportal en todo el lobulillo.

La vía de señalización de RAS, a través de proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK o ERK –quinasas activadas por señales extracelulares-), favorece la transcripción genética típica de la zona periportal e inhibe la perivenosa.

HGF

Factor de crecimiento que actúa principalmente como mitógeno en la regeneración hepática. Su acción estimuladora de la proliferación es mayor en la zona periportal (17).

HNF4 α

Se trata de un importante transactivador de genes asociados con la diferenciación y metabolismo hepáticos (15). Se ha relacionado con la expresión de genes periportales, como PCK (fosfoenolpiruvato carboxiquinasa), aunque recientemente también se ha asociado a genes perivenosos (en colaboración con Wnt) como GS o OAT (ornitina aminotransferasa).

Hedgehog

La actividad de esta vía se creía reducida a la regeneración o reparación del tejido hepático tras lesión tóxica (Sonic hedgehog) o hepatectomía parcial (Indian hedgehog). Sin embargo, se ha relacionado la proteína Indian hedgehog, expresada únicamente en la zona perivenosa, con la transcripción de *Igf1*, que codifica el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF1). Además, la vía hedgehog parece regular el metabolismo lipídico y su zonación, influyendo en el desarrollo de esteatosis. No está claro si actúa por sí misma o su incremento depende de la vía Wnt/ β catenina.

MicroARNs

Los microARNs son pequeños fragmentos de ARN no codificante (de 18-25 nucleótidos), que inhiben la traducción de ARNm a proteínas (16). Se ha observado relación entre la pérdida de estos microARN y la extensión del fenotipo periportal al resto del lobulillo (similar a lo que ocurre al bloquear la β -catenina).

Sustratos, metabolitos y hormonas

Aunque no está claro cual es el mecanismo por el que actúan, se ha demostrado la implicación de algunas de estas moléculas en la regulación de la zonación hepática, fundamentalmente en la zonación dinámica (metabolismos glucídico y lipídico).

Debido al metabolismo hepático, la composición de la sangre se modifica a lo largo del sinusoides y se forman gradientes de hormonas y sustratos entre la zona periportal y la perivenosa. Por ejemplo la relación glucosa / glucosa-6-fosfato es el doble en la zona perivenosa, donde también es mayor el cociente insulina / glucagón, aunque este último varía en gran medida con la ingesta (23). Al igual que los gradientes de hormonas, también se ha observado una distribución irregular de sus receptores a lo largo del sinusoides, lo que podría ser determinante para la zonación metabólica.

Inervación

El hígado está inervado por los sistemas simpático y parasimpático, sin embargo, el estudio de su influencia en la zonación hepática está limitado por las diferencias que presenta entre especies, entre humanos y animales de experimentación.

Aunque se ha estudiado la implicación del sistema nervioso en el metabolismo glucídico, la secreción de triglicéridos o la cetogénesis, su influencia en la zonación no está demostrada (24). Tanto el simpático como el parasimpático pueden controlar la microcirculación hepática, regulando así las concentraciones de oxígeno, hormonas y nutrientes (como ácidos grasos libres), por lo que podría modificar la zonación a través de estos. Estaría por tanto implicado en cambios rápidos de la zonación y el metabolismo en función de la ingesta: preprandial o postprandial (zonación dinámica).

Oxígeno

Al igual que como ocurre con hormonas, sustratos y metabolitos, el oxígeno presenta un gradiente a lo largo del sinusoides, alcanzando una presión de 60-65 mmHg en la sangre periportal y 30-35 mmHg en la perivenosa (18).

El oxígeno se implicó inicialmente con la regulación del metabolismo de carbohidratos, donde se ha visto que un incremento de la presión parcial de oxígeno (pO_2) estimula la gluconeogénesis en las células periportales, mientras que su descenso impulsa la glicólisis en las células perivenosas (27). Este gradiente de pO_2 respalda la zonación de la fosforilación oxidativa, que predomina en la región periportal, donde además es mayor el número de mitocondrias. También se ha involucrado al oxígeno en la regulación del metabolismo lipídico, ya que promueve la oxidación de ácidos grasos, en relación con el metabolismo energético (24).

El oxígeno controla la distribución de las enzimas involucradas en el metabolismo mediante la regulación de la expresión génica de factores de transcripción inducibles por

hipoxia (HIFs). Estos factores se unen a zonas del ADN de los genes diana, conocidas como elementos de respuesta a hipoxia (HREs), aumentando o disminuyendo su transcripción. Estos factores predominan en el área perivenosa y su bloqueo produce un incremento de la gluconeogénesis y lipogénesis y un descenso de la cetogénesis. Uno de estos factores, el HIF-2 α , se ha implicado en la señalización de la insulina y en el desarrollo de esteatosis hepática al alterar el metabolismo lipídico (alteración de la β -oxidación, disminución de la lipogénesis y aumento de la capacidad de almacenamiento de lípidos) (18).

Los HIFs también interactúan con otras vías de señalización. Así, la hipoxia y HIFs producen una supresión de APC y, por tanto, un estímulo de β -catenina en los hepatocitos perivenosos; mientras que en la zona periportal el gen APC no estaría suprimido. De forma similar, la hipoxia y los HIFs también favorecerían la actividad de la vía Hedgehog.

El oxígeno y su gradiente en el sinusoides constituyen un elemento clave en la organización y función del tejido hepático. Actuando a través de diferentes vías, regula la expresión génica y el metabolismo, por lo que su implicación en la zonación puede ser fundamental para la comprensión de la función y, sobre todo, de la patología hepática.

III. Zonación y alteraciones metabólicas

III.I. Esteatosis hepática no alcohólica

En la esteatosis no alcohólica (NAFLD, del inglés Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) se produce una acumulación de triglicéridos en los hepatocitos. Esto puede deberse a un incremento de la entrada de triglicéridos en el hígado, a una disminución de su salida o a ambas. Los triglicéridos llegan al hígado desde el intestino, transportados por los quilomicrones, o en forma de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo (lipólisis) o procedentes de la lipogénesis. La salida de los triglicéridos del hígado se produce por su

metabolización en la β -oxidación o por su liberación a la sangre formando parte de las VLDL.

En los pacientes con esteatosis no alcohólica y en obesos con hiperinsulinemia se ha observado un incremento de la lipogénesis, así como de la β -oxidación y de la producción de VLDL. Sin embargo, parece que el principal origen de la esteatosis hepática en estos casos se debe al incremento de ácidos grasos libres procedentes de la lipólisis del tejido adiposo (16).

Este depósito de triglicéridos en la esteatosis no alcohólica presenta una distribución determinada (zonación de la esteatosis). Al igual que en la esteatosis alcohólica, en la mayoría de formas de esteatosis no alcohólica, esta se inicia en las zonas perivenosas y progresa con la enfermedad hacia las periportales. Aunque se desconoce el mecanismo exacto de esta zonación esta puede explicarse por los siguientes motivos: las zonas periportales están más especializadas en la oxidación de ácidos grasos mientras que la lipogénesis es mayor en las perivenosas; en biopsias de sujetos sin esteatosis se ha observado una mayor peroxidación lipídica y daño oxidativo en la zona perivenosa (zonación de la disfunción mitocondrial) y, además, estas suelen producirse en zonas de menor presión parcial de oxígeno (menor en la zona perivenosa, como ya se ha comentado previamente).

En algunos casos, como desórdenes nutricionales, infecciones o tóxicos la esteatosis parece originarse en la zona perivenosa. De igual forma se ha observado que, en animales de experimentación, las dietas ricas en carbohidratos, especialmente fructosa, producen una esteatosis periportal (16). Sin embargo, son necesarios más estudios que determinen a qué se deben exactamente estas diferencias, que parecen indicar que la zonación de la esteatosis está determinada por el mecanismo patogénico que la produce.

III.II. Resistencia a la insulina

Obesidad, diabetes, resistencia a la insulina y esteatosis no alcohólica son elementos clave del síndrome metabólico, si bien es cierto que existe una gran relación entre ellos, no está clara a que se debe.

El estudio de los mecanismos por los que se asocian esteatosis y resistencia a la insulina puede ser fundamental para lograr entender y modificar las alteraciones del síndrome metabólico. La acumulación de triglicéridos, que podría ser causa de resistencia a la insulina, predomina en la zona perivenosa, mientras que la gluconeogénesis se localiza preferentemente en la periportal.

La insulina inhibe la gluconeogénesis a través del sustrato proteico del receptor de insulina (IRS), fosfoinositol-3-quinasa (PI3K) y Akt. Además, estimula la lipogénesis vía SREBP-1c, por lo que, en situaciones de resistencia a la insulina se esperaría encontrar una disminución de la misma. Sin embargo, en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 la lipogénesis está aumentada (en contra de lo que cabría esperar), produciendo hiperlipidemia y esteatosis hepática. Este hecho sugiere la existencia de una señalización mixta por parte de la insulina, con un metabolismo glucídico resistente a su acción y un metabolismo lipídico sensible (16). Existen dos teorías que tratan de explicar este hecho:

1. Diferentes vías de señalización según el sustrato del receptor de insulina (IRS 1 o IRS 2), actuando el primero en el metabolismo lipídico y el segundo en el glucídico.
2. Zonación de la sensibilidad a insulina. De esta forma, el exceso de ácidos grasos libres en pacientes con síndrome metabólico provocaría un incremento de la β -oxidación, producción de radicales de oxígeno y el acúmulo de metabolitos intermedios (principalmente ceramidas) en los hepatocitos periportales, los cuales bloquean o desactivan Akt, aumentando la producción de glucosa hepática (no bloqueada por la insulina). Este exceso de glucosa estimularía la producción de insulina pancreática, derivando en hiperinsulinemia. Los hepatocitos perivenosos permanecerían sensibles a la insulina, cuyo exceso estimularía la lipogénesis, explicando la hiperlipidemia, el acúmulo de triglicéridos y la zonación de la esteatosis. La esteatosis hepática y la dislipemia presentes en la diabetes mellitus tipo 2 no se deberían, por tanto, a la resistencia a la insulina sino a un exceso de señalización de la misma (16) (figura 11).

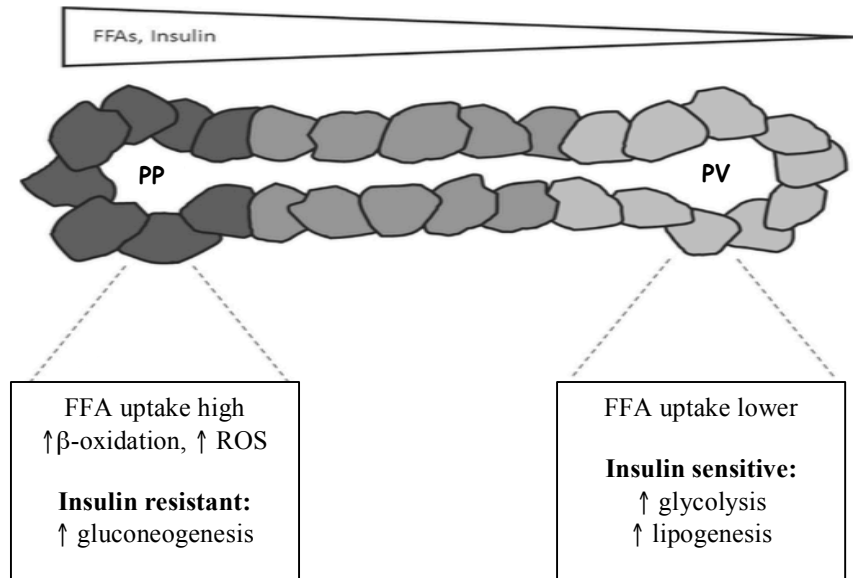


Figura 11. Zonación de la sensibilidad a la insulina. Modificada de: (16). FFAs: ácidos grasos libres; PP: periportal; PV: perivenosos; ROS: especies de oxígeno reactivo.

IV. Conclusiones y aspectos pendientes

La zonación metabólica de los hepatocitos permite al hígado realizar sus funciones de la forma más eficiente posible y resulta fundamental para el mantenimiento de la homeostasis del organismo.

Durante los últimos años se ha avanzado mucho en el estudio de la zonación de los procesos metabólicos del hígado, principalmente en el metabolismo glucídico o la eliminación del amonio. Sin embargo, quedan aún incógnitas en algunos procesos, sobre todo del metabolismo lipídico, donde aún hay estudios con datos contradictorios. De igual forma se ha ampliado el conocimiento de los mecanismos que regulan la zonación hepática, desde la concentración de oxígeno hasta las vías de señalización, como la Wnt/ β -catenina o la Hedgehog. La dificultad de todos estos mecanismos implicados y, fundamentalmente, las interacciones entre ellos suponen un reto para llegar a comprender como se constituye la zonación.

Cabe destacar que un mayor conocimiento de estos factores permitiría reducir las variables en futuros estudios y obtener datos más precisos acerca de la influencia de la zonación en determinados procesos fisiológicos o patológicos. En este sentido, la implicación de determinadas hormonas, como las tiroideas o las sexuales (y, por tanto, si existen o no diferencias entre géneros) o las variaciones de la zonación a lo largo del día (¿sigue algún ritmo circadiano?), podrían ser de gran interés para futuros estudios. Así mismo, controlar los determinantes de la zonación y como esta se establece en el hígado nos permitiría implementar modelos hepáticos y simulaciones que faciliten el trabajo y aporten nueva información referente a la zonación y a los procesos en los que influye: metabolismo, secreción de bilis, eliminación de tóxicos o drogas,... y, principalmente, de la patología.

La zonación hepática y metabólica está íntimamente asociada a la patogenia de alteraciones metabólicas como la esteatosis hepática no alcohólica o la resistencia a la insulina, así como a sus consecuencias. Su estudio debe permitirnos descubrir cómo afectan estas patologías a la zonación y viceversa, como las alteraciones de la zonación pueden derivar en enfermedad. También debería permitirnos determinar cuáles son los efectos de estas patologías en el hígado y en el organismo y puede ofrecernos nuevas alternativas para su manejo o tratamiento. Por ejemplo, el bloqueo selectivo de los receptores de insulina en la zona perivenosa podría frenar el desarrollo de esteatosis hepática y dislipemia, sin afectar a la resistencia a la insulina ya presente en los hepatocitos periportales, ¿veremos algo así en un futuro? En la actualidad ya se están desarrollando técnicas que permiten modular la zonación hepática, como el bloqueo de la vía Wnt mediante adenovirus, lo que estimula un fenotipo periportal en los hepatocitos.

Otra línea de investigación sería la implicación de la zonación en otras patologías, como aquellas asociadas a hipoxia (por ejemplo, el infarto hepático), teniendo en cuenta la implicación fundamental del oxígeno en la zonación. Del mismo modo, es posible que la zonación juegue un papel importante en la aparición o desarrollo del hepatocarcinoma, donde sería la β -catenina la que tomaría protagonismo.

Anexo

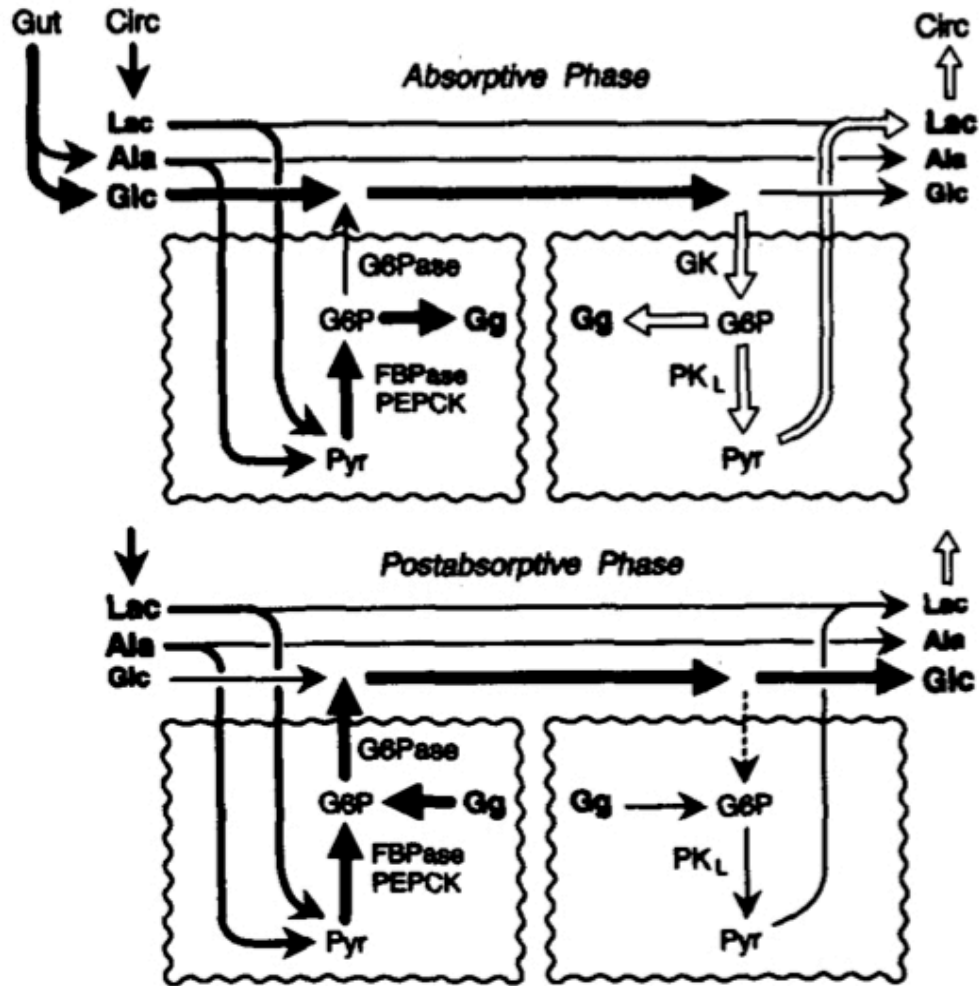


Figura 7. Zonación del metabolismo glucídico. Obtenido de: (13). Ala: alanina; G6P: glucosa-6-fosfato; Gg: glucógeno; Glc: glucosa; Lac: lactato; Pyr: piruvato; FBPase: frutosa-1,6-bifosfatasa; G6Pase: glucosa-6-fosfatasa; GK: glucoquinasa; PEPCK: fosfoenolpiruvato carboxiquinasa; PK_L: piruvato quinasa tipo L; Circ: circulación.

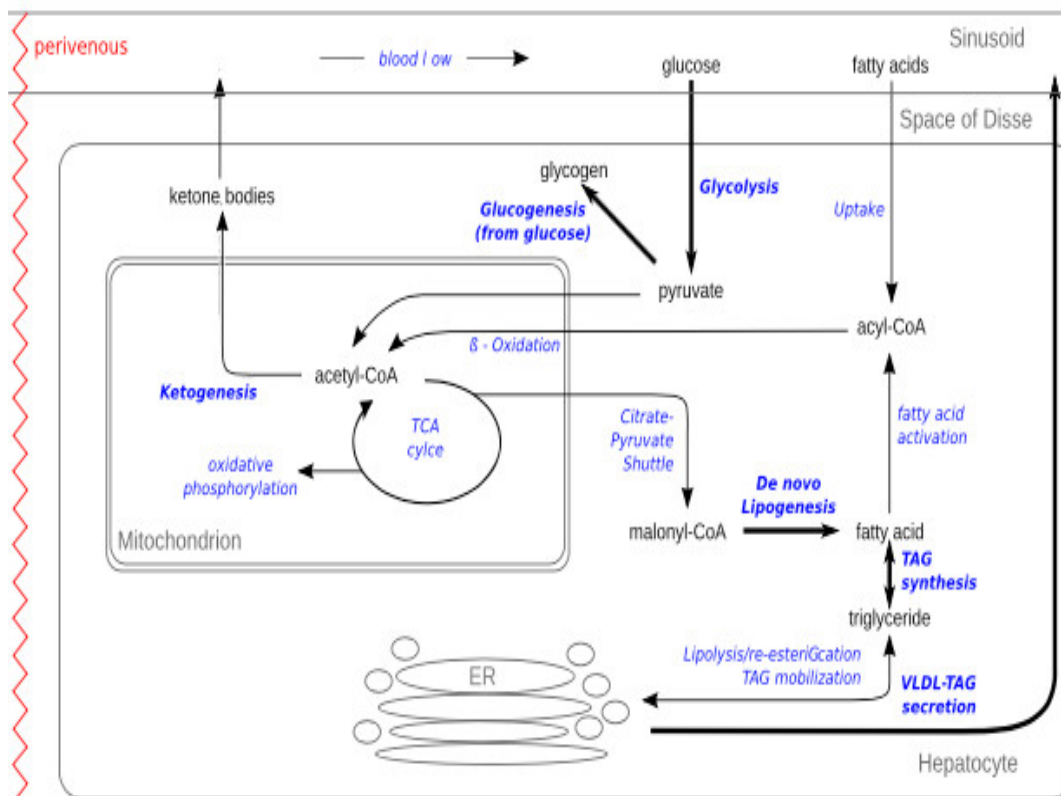
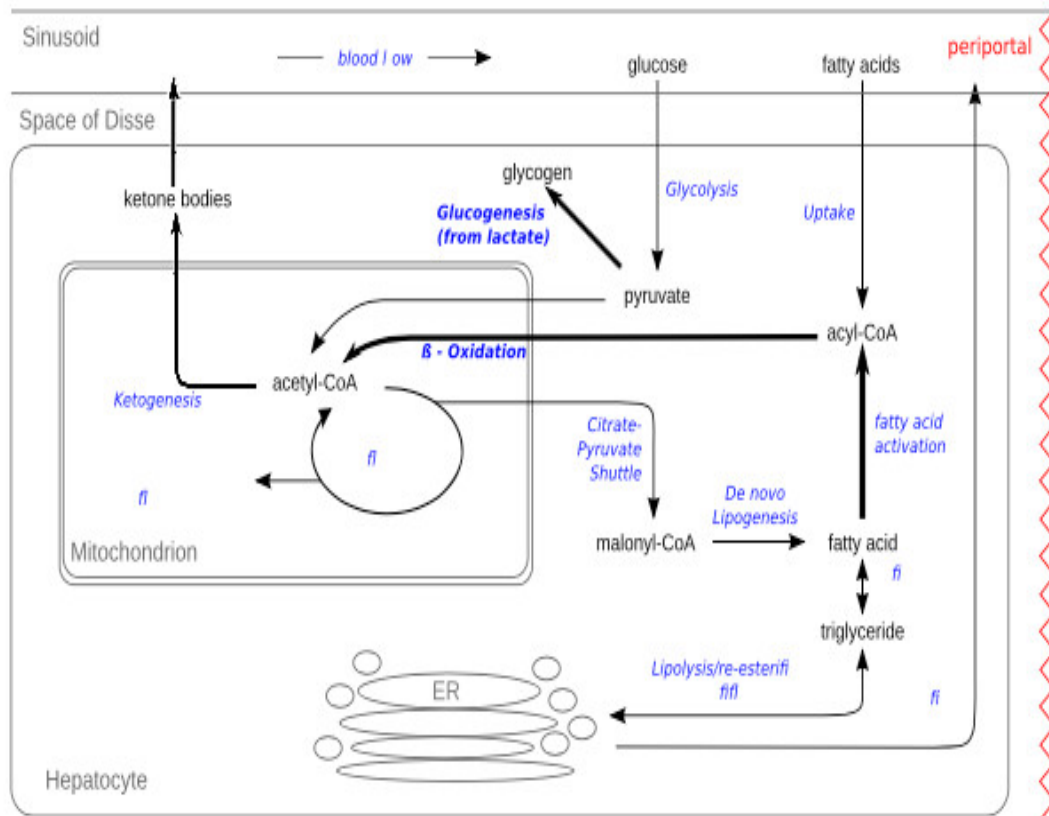


Figura 8. Zonación del metabolismo lipídico. Modificada de: (24). ER: retículo endoplásmico; TAG: triglicéridos; TCA: ácidos tricarbóxicos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

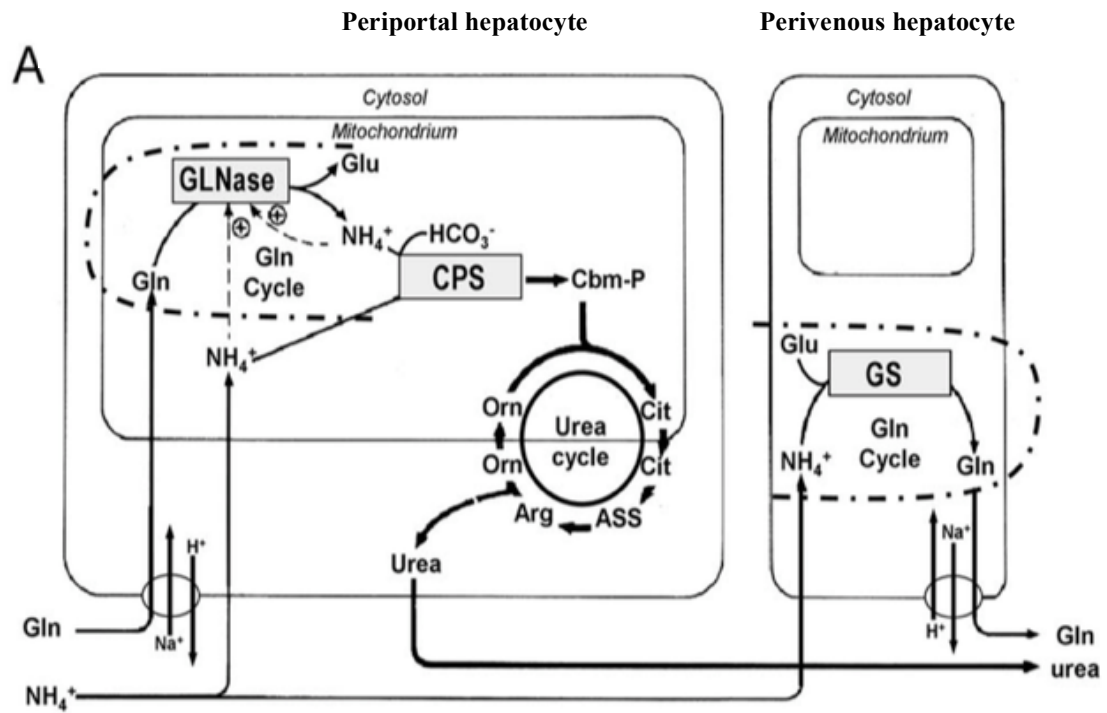


Figura 9. Zonación del metabolismo de aminoácidos y detoxificación del amonio. Modificada de: (25). Arg: arginina; ASS: argininosuccinato sintetasa; Cbm-P: carbamoil fosfato; Cit: citrulina; CPS: carbamoil fosfato sintetasa; Gln: glutamina; GLNase: glutaminasa; Glu: glutamato; GS: glutamina sintetasa; Orn: ornitina.

Bibliografía

1. Rinella M, Charlton M. The globalization of nonalcoholic fatty liver disease: Prevalence and impact on world health. *Hepatology*. 2016;64:19–22.
2. Caballería L, Pera G, Auladell MA, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22:24–32.
3. Chillarón JJ, Goday A, Pedro-Botet J. Síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 1 y resistencia a la insulina. *Med Clin*. 2008;130:466–71.
4. Abdel-Misih SRZ, Bloomston M. Liver anatomy. *Surg Clin North Am*. 2010;90:643–53.
5. Gomes da Silveira V, Ribeiro Filho J. Anatomía y fisiología hepática. En: De Vicente E, Loinaz C. *Trasplante hepático en el comienzo del milenio*. 1a ed. Sao Paolo: Atheneu; 2006. p.13–36.
6. Rouviere, Henry; Delmas A. *Anatomía humana. Descriptiva, topográfica y funcional*. 11a ed. Barcelona: Masson; 2006. p. 460–89.
7. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. *Prometheus. Texto y atlas de anatomía*. 2a ed. Madrid: Panamericana; 2010. p. 240–9.
8. Ross M, Pawlina W. *Histología. Texto y atlas color con biología celular y molecular*. 6a ed. Madrid: Panamericana; 2012. p. 628–43.
9. Sasse D, Spornitz U, Maly I. Liver architecture. *Enzyme*. 1992;46:8–32.
10. Gartner L, Hiatt J. *Texto atlas de histología*. 3a ed. México: McGraw-Hill; 2008. p. 422–36.
11. Hall J. *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica*. 13a ed. Madrid: McGraw-Hill; 2016. p. 853-86.
12. Herrera A. *Enfermedades del hígado*. 1a ed. Madrid: Schering-Plough; 1999. p. 19–41.
13. Jungermann K, Kietzmann T. Zonation of parenchymal and nonparenchymal metabolism in liver. *Annu Rev Nutr*. 1996;16:179–203.
14. Quistorff B. Metabolic heterogeneity of liver parenchymal cells. *Essays Biochem*. 1990;25:83-136.
15. Cagle P. *Molecular pathology of liver diseases*. 1a ed. Springer Science & Business Media; 2011. p. 81–95.

16. Hijmans B, Grefhorst A, Oosterveer M, et al. Zonation of glucose and fatty acid metabolism in the liver: mechanism and metabolic consequences. *Biochimie*. 2014;96:121–9.
17. Gebhardt R, Matz-Soja M. Liver zonation: novel aspects of its regulation and its impact on homeostasis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:8491–504.
18. Kietzmann T. Metabolic zonation of the liver: the oxygen gradient revisited. *Redox Biol*. 2017;11:622–30.
19. Torre C, Perret C, Colnot S. Molecular determinants of liver zonation. En. Kaestner K. *Progress in molecular biology and translational science. Development, differentiation and disease of the para-alimentary tract*. 1a ed. Academic Press; 2010. p. 127–50.
20. Novikoff A. Cell heterogeneity within the hepatic lobule of the rat (staining reactions). *J Histochem Cytochem*. 1959;7:240–4.
21. Shank R, Morrison G, Cheng C, et al. Cell heterogeneity within the hepatic lobule (quantitative histochemistry). *J Histochem Cytochem*. 1959;7:237-9
22. Jungermann K, Sasse D. Heterogeneity of liver parenchymal cells. *Trends in Biochemical Sciences*. 1978;3:198–202.
23. Gebhardt R. Metabolic zonation of the liver: regulation and implications for liver function. *Pharmacology and Therapeutics*. 1992;53:275–354.
24. Schleicher J, Tokarski C, Marbach E, et al. Zonation of hepatic fatty acid metabolism - the diversity of its regulation and the benefit of modeling. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids*. 2015;1851:641–56.
25. Schliess F, Hoehme S, Henkel S, et al. Integrated metabolic spatial-temporal model for the prediction of ammonia detoxification during liver damage and regeneration. 2014;60:2040–51.
26. Gumucio J, Gebhardt R. Cell-cell interactions: clues to hepatocyte heterogeneity and beyond?. *Hepatology*. 1991;16:843-5
27. Jungermann K, Kietzmann T. Oxygen: modulator of metabolic zonation and disease of the liver. *Hepatology*. 2000;31:255–60.