

# #73 - EL ROL DE LA ACTIVACIÓN DE MASTOCITOS INDUCIDA POR SUSTANCIA P EN LA FIBROSIS HEPÁTICA EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA ESTEATOSICA ASOCIADA A DISFUNCION METABÓLICA

<https://doi.org/10.46613/congastro2024-073>

Larissa Alemán Franco<sup>1</sup>, Beatriz Garate Pérez de Tudela<sup>2</sup>, Barbara Castro Rebolledo<sup>3</sup>, Paula González Sandoval<sup>3</sup>, Mauro Rojas Zúñiga<sup>3</sup>, Rosario Pino<sup>2</sup>, Daniela Simian<sup>2</sup>, Cristian Garrido<sup>2</sup>, Elisa Balboa<sup>4</sup>, Gonzalo Cárdenas Loguerco<sup>2</sup>, Guillermo Díaz<sup>3</sup>, Máximo Cattaneo<sup>2</sup>, Juan Pablo Roblero<sup>5</sup>, Fabien Magne<sup>3</sup>, Jaime Poniachik<sup>5</sup>, Caroll J Beltrán<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Chile, <sup>2</sup>Hospital Clínico de la Universidad de Chile, <sup>3</sup>Universidad de Chile, <sup>4</sup>Universidad Finis Terrae, <sup>5</sup>Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

**Introducción:** La progresión de la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD) se ha relacionado con niveles elevados de estrés psicosocial y un aumento en la densidad de mastocitos (MC) en el parénquima hepático. Aunque se conoce que la activación de las células estrelladas hepáticas (HSCs) por mediadores liberados por MCs desempeña un papel en la fibrosis hepática, no se ha explorado la activación neuroinmune de los MCs por el neuropéptido relacionado con el estrés, sustancia P (SP). **Objetivo:** Evaluar el estrés psicosocial (EP) en pacientes con MASLD y el papel de la activación de MCs dependiente de SP en la transdiferenciación de HSCs (HSCT). **Métodos:** En un estudio transversal, se incluyeron 13 pacientes con MASLD diagnosticados por biopsia hepática, reclutados de la Unidad de Gastroenterología del HCUCH. El EP se evaluó mediante cuestionarios de autoinforme (PSS-14, HADS y SF-36). Se evaluó el daño hepático a través de análisis sanguíneos y elastografía hepática. El estudio fue aprobado por el comité de ética del HCUCH. In vitro, la línea celular de mastocitos humana (HMC-1) fue estimulada con SP y el compuesto 48/80 durante 30 minutos. Posteriormente, la línea humana de HSCs (LX-2) fue estimulada con los sobrenadantes de los MCs activados por SP, evaluándose la expresión de alfa-actina de músculo liso ( $\alpha$ -SMA) como marcador de activación de HSCs, y GADPH como control de carga a través de inmunoblot. Adicionalmente, las LX-2 se estimularon directamente con triptasa durante 24 horas, evaluando el marcaje de  $\alpha$ -SMA mediante inmunofluorescencia. El análisis estadístico incluyó t-test, chi-cuadrado y ANOVA para los estudios in vitro, utilizando GraphPad-Prisma®. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como significativo. **Resultados:** Se observó estrés moderado en el 53,8% de los participantes, con un mayor puntaje de estrés en pacientes con esteatosis moderada-severa ( $29,0 \pm 9,51$ ) frente a los que presentaban esteatosis leve ( $18,20 \pm 6,94$ ;  $p = 0,047$ ). Los pacientes con fibrosis significativa informaron una peor calidad de vida mental (CdV) ( $42,40 \pm 10,40$ ) en comparación con aquellos sin fibrosis ( $53,60 \pm 9,25$ ;  $p = 0,022$ ). A pesar de no encontrar diferencias estadísticas en el cambio de expresión de  $\alpha$ -SMA/GADPH entre las condiciones estimuladas con MC (MC no estimulada,  $0,394 \pm 0,08$ ; 48/80-MC,  $0,256 \pm 0,130$ ; SP-MC,  $0,274 \pm 0,120$ ;  $p = 0,622$ ), se observaron cambios morfológicos asociados a la transdiferenciación de HSCs después de la estimulación con triptasa. **Conclusión:** Nuestros resultados sugieren que los factores psicosociales negativos desempeñan un papel patogénico en la progresión del daño hepático en pacientes con MASLD. El estudio in vitro indica que la triptasa liberada por MCs puede inducir la transdiferenciación de HSCs; sin embargo, el efecto a corto plazo de la activación de MCs por SP no es suficiente para activar las HSCs. Esto sugiere la necesidad de explorar la estimulación a largo plazo de MCs para evaluar el impacto de la activación por SP en la transdiferenciación de HSCs.

Financiamiento: OAIC13022.

