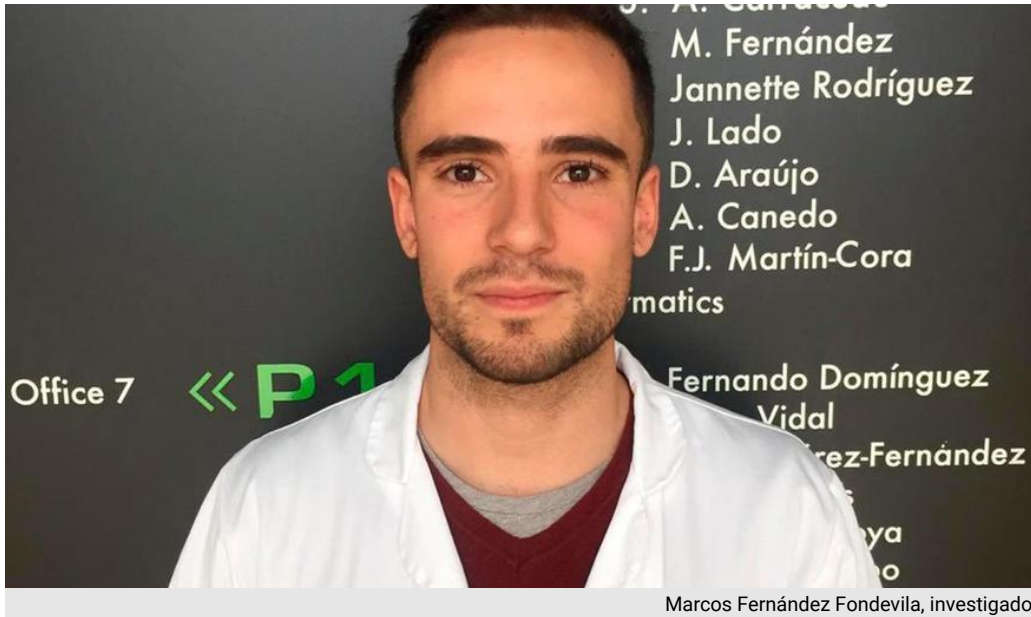


“El consumo de **cannabis** en casos de hígado graso no previene el desarrollo de la patología, sino que la acelera”

- Investigadores del Ciberobn y del CiMUS de la USC han descubierto un nuevo mecanismo implicado en el desarrollo del hígado graso no alcohólico que afecta a una de cada cuatro personas en el mundo. Hablamos con el autor principal del estudio



Marcos Fernández Fondevila, investigador

investigación

<https://www.farodevigo.es/sociedad/2020/04/30/consumo-cannabis-casos-higado-graso-111944925.html>

María Almodóvar

Viernes, 22 noviembre 2024

Empecemos por el principio para que todos podamos entenderlo: ¿Qué es el hígado graso y por qué es tan grave la enfermedad?

Es una enfermedad que se define por la acumulación de grasa dentro de los hepatocitos, que son las células más abundantes en el hígado. Además de afectar a las funciones tan importantes que tiene el hígado, como regular los niveles de glucosa en la sangre, esta acumulación de grasa puede producir inflamación y fibrosis (a esta fase se la conoce como esteatohepatitis no alcohólica), lo que predispone a sufrir cirrosis, cáncer de hígado y mayor mortalidad. La situación es todavía más preocupante teniendo en cuenta que una de cada cuatro personas en el mundo padece esta patología, es decir, unos 2.000.000.000 de personas. En etapas iniciales de la enfermedad, un gran número de ellos son asintomáticos. Desafortunadamente, no existe un fármaco aprobado a día de hoy frente a la esteatohepatitis no alcohólica.

¿Cómo es posible que no existan fármacos para su tratamiento?

A pesar de ser identificado hace más de 50 años, el hígado graso era considerado una de las tantas características que manifestaban los pacientes obesos. Hasta hace relativamente poco, los científicos no han comenzado a entender por qué se produce y cuáles son las consecuencias, y este

conocimiento es imprescindible para poder diseñar tratamientos farmacológicos. A día de hoy, existen cientos de grupos en todo el mundo trabajando en ello. Teniendo en cuenta al elevado número de personas a las que beneficiaría y el potencial rendimiento económico (se predice que en 2025 el valor de este mercado superará los 20.000 millones de dólares cada año), no es extraño que centros de investigación públicos y empresas privadas estén estudiando intensamente para encontrar el fármaco apropiado.

¿Por qué algunos hígados grasos desarrollan inflamación que avanza hasta la cirrosis?

A nivel celular, la progresión de la enfermedad se produce por una combinación de alteraciones como el funcionamiento de las mitocondrias y el estrés oxidativo. Esto genera daño celular, que es detectado por el sistema inmune desencadenando la inflamación. Si la inflamación se mantiene en el tiempo, incluso décadas en el caso del hígado graso, es muy posible que se acabe produciendo fibrosis y cirrosis.

Cada vez es más frecuente en países occidentales. ¿Es porque no estamos genéticamente preparados o debido a los cambios en nuestro estilo de vida?

Aunque una parte de los enfermos presentan alteraciones genéticas que podrían explicar la aparición de hígado graso, la clave parece estar en el estilo de vida: el desarrollo de hígado graso se correlaciona directamente con la dieta y el ejercicio físico. Así ha sucedido en Europa y Estados Unidos, pero también parece que será el caso de China, donde se predice que las fases severas de hígado graso se duplicarán o triplicarán a lo largo de esta década.

¿Se está haciendo algo para poder prevenirla?

A día de hoy no existen tratamientos preventivos, pero eso no significa que tengamos que esperar de brazos cruzados. Diferentes estudios muestran que el ejercicio físico y, sobre todo, la reducción de peso (incluso pequeños cambios) en pacientes con sobrepeso y obesidad, son muy beneficiosas para impedir el desarrollo de hígado graso.

Llegados a este punto, ¿qué nos puede contar de la nueva diana terapéutica que han desarrollado en el CiMUS de la Universidade de Santiago?

Hemos descubierto que los pacientes con hígado graso tienen mayores niveles de la molécula LPI (lisofosfatidilinositol) en sangre. Este LPI activa el gen GPR55 en el hígado, acelerando el desarrollo de la enfermedad. En etapas iniciales de la patología, la activación de GPR55 en los hepatocitos provoca la acumulación descontrolada de grasa. En etapas más avanzadas, GPR55 se activa en las células estelares, que están especializadas en la producción de colágeno, generando grandes cicatrices en el hígado que crecen progresivamente hasta provocar la muerte del tejido. Cuando bloqueamos la activación de este gen en una gran variedad de modelos preclínicos, conseguimos reducir considerablemente la acumulación de grasa, la inflamación, la fibrosis y la muerte celular. Estos resultados son especialmente valiosos teniendo en cuenta lo complicado que resulta frenar la activación de las células estelares y revertir la fibrosis en etapas avanzadas de la patología. La clave de esta investigación ha sido indudablemente la intensa colaboración entre grupos de investigación básica y clínica, con científicos de formación tan variada como biología, medicina, farmacia, nutrición

y estadística. Afortunadamente, hemos contado con el apoyo de equipos de investigación mundialmente reconocidos procedentes de la Universidad del País Vasco, el CIC bioGUNE, la empresa de biotecnología OWL Metabolomics, la Universidad Pontificia Católica de Chile, el Hospital Universitario Santa Cristina en Madrid y el Hospital Universitario de Salamanca.

De seguir avanzando en la investigación con éxito, ¿hasta dónde podría llegarse, Marcos?

Esta investigación abre la puerta a potenciales nuevos tratamientos frente a hígado graso y esteatohepatitis no alcohólica bloqueando la activación de GPR55. Pero, por encima de todo, creemos que permitirá conocer más a **fondo** la enfermedad y ayudará a entender cómo funcionan fármacos que pueden ser aprobados a medio plazo para el tratamiento de esteatohepatitis en pacientes humanos.

¿El receptor GPR55 es cannabinoide? ¿El **cannabis podría prevenir el desarrollo del hígado graso?**

Se ha visto que algunos cannabinoides producidos por plantas, por el propio cuerpo humano o sintéticos son capaces de interactuar con GPR55, por eso se ha incluido como receptor cannabinoide. Sin embargo, su capacidad para activar o inhibir GPR55 es modesta en comparación con el LPI. Los principios activos del **cannabis** tienen efectos en el metabolismo de multitud de órganos, entre ellos el cerebro, el tejido adiposo y el hígado.

En relación con la enfermedad de hígado graso, existen diversos estudios que muestran que el consumo de **cannabis** en pacientes con hígado graso y fibrosis no previene el desarrollo de la patología, sino que la acelera.