
**EFFECTES DELS INHIBIDORS DE LA CICLOOXIGENASA EN
CÈL·LULES HEPÀTIQUES I EL SEU PAPER EN LA
INFLAMACIÓ I FIBROSI HEPÀTICA EXPERIMENTAL**

Anna Planagumà Ferrer

Conclusions

6 CONCLUSIONS

1. D'entre els diferents tipus cel·lulars sinusoidals (hepatòcits, KCs, HSCs i SECs) les KCs constitueixen la font més important d'eicosanoids en el sinusoid hepàtic i són l'únic tipus cel·lular que expressa la maquinària enzimàtica completa de la via de la COX i la 5-LO: COX-1, COX-2, 5-LO i FLAP.
2. La inhibició per part de l'ASA dels productes derivats de la COX (PGE₂) en la línia cel·lular de macròfags de rata CRL-2192 i en les KCs està associada amb un increment dosi dependent del principal producte de la 5-LO, el LTB₄, i de l'eicosanoid antiinflamatori, la 15-epi-LXA₄.
3. L'ASA redueix significativament l'expressió de la proteïna del PPAR α en hepatòcits de rata de la mateixa manera que ho fa el LTB₄, la 15-epi-LXA₄ i l'agonista del PPAR α Wy-14643.
4. La disminució dels nivells del PPAR α exercida per l'ASA no és exclusiva d'hepatòcits de rata sinó que també es dona en la línia cel·lular de leucòcits mononuclears humans THP-1.
5. La PGE₂ sola o en combinació amb LTB₄ no induïx canvis en l'expressió de la proteïna del PPAR α en hepatòcits de rata en cultiu. De la mateixa manera els nivells de PPAR α no es veuen modificats pels inhibidors selectius de COX-1 i COX-2, el SC-560 i celecoxib respectivament.
6. L'ASA disminueix els nivells de CINC-1 en hepatòcits de rata en cultiu de la mateixa manera que ho fa l'agonista del PPAR α Wy-14643. El mecanisme possible pel qual l'ASA disminueix la secreció de CINC-1 pot ser via PPAR α .
7. L'addició de LTB₄ en associació amb PGE₂ incrementa significativament la secreció de CINC-1 en hepatòcits de rata.
8. La LXA₄ inhibeix significativament l'activitat de la 5-LO en macròfags de rata en cultiu d'una manera semblant a la PGE₂ i juga un paper actiu en el canvi de formació dels diferents eicosanoids que es dona possiblement durant la fase de resolució de la inflamació.
9. La 15-epi-LXA₄ derivada de l'ASA mimetitza l'acció de la LXA₄ endògena i redueix els nivells de CINC-1 en hepatòcits en cultiu.

10. L'expressió de la proteïna de COX-2 està augmentada en fetges de rates tractades amb CCl₄.
11. L'administració de l'inhibidor selectiu de COX-2 SC-236 (6 mg/kg/setmana) a rates tractades amb CCl₄ durant 6 setmanes disminueix la fibrosi de manera significativa.
12. El SC-236 redueix significativament l'activitat gelatinolítica de la MMP-2 hepàtica i aboleix completament l'activitat de la MMP-9 en rates tractades amb CCl₄.
13. El SC-236 suprimeix l'expressió de la proteïna del α -SMA, un marcador ben establert d'activació de HSCs durant la fibrogènesi hepàtica.
14. L'inhibidor selectiu de la COX-2 redueix els nivells hepàtics de la 15d-PGJ₂ i recupera l'expressió del RNA missatger del PPAR γ en fetges de rates tractades amb CCl₄.
15. El SC-236 redueix de manera temps i concentració depenent la proliferació de les HSCs i de les KCs fet associat amb un increment de les cèl·lules apoptòtiques.
16. La proliferació cel·lular de les HSCs induïda per PDGF es redueix pel SC-236 en una extensió semblant a l'exercida pels lligands del PPAR γ .
17. El SC-236 incrementa significativament els nivells del RNA missatger del PPAR γ en HSCs.
18. L'inhibidor selectiu de la COX-2 actua com a agonista del PPAR γ de manera concentració depenent.

En conjunt aquests resultats indiquen que la inhibició de la via de la COX mitjançant diferents mecanismes (que inclouen la secreció de potents substàncies antiinflamatòries com les 15-epi-lipoxines, la inducció d'apoptosi en cèl·lules no parenquimals i l'activació del PPAR γ), constitueix una alternativa terapèutica potencial per aturar la progressió de la inflamació i fibrosi hepàtica.