



Facultad de **Medicina**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

CARACTERIZACIÓN HISTOLÓGICA DE LAS CÉLULAS ESTRELLADAS EN EL PROCESO DE FIBROGÉNESIS HEPÁTICA

HISTOLOGICAL CHARACTERIZATION OF
STELLATE CELLS IN THE PROCESS OF
HEPATIC FIBROGENESIS

Autora: Elena García Perales

Director: Víctor Jacinto Ovejero Gómez

Santander, Junio 2025

ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT	3
1. OBJETIVOS	4
2. METODOLOGÍA	4
3. INTRODUCCIÓN	6
3.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL HÍGADO	6
3.2. LA CÉLULA ESTRELLADA EN ESTADO QUIESCENTE	6
3.2.1. Expresión morfológica de la célula	7
3.2.2. Funciones celulares	8
4. RESULTADOS	9
4.1. ACTIVACIÓN DE LA CÉLULA ESTRELLADA	9
4.2. REGENERACIÓN HEPÁTICA	11
4.3. EVOLUCIÓN Y CLÍNICA DE LA FIBROSIS HEPÁTICA	12
4.3.1. Hipertensión portal y cirrosis	13
4.3.2. Varices gastroesofágicas	14
4.3.3. Ascitis y peritonitis bacteriana espontánea	14
4.3.4. Colestasis	14
4.3.5. Esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica	15
4.3.6. Carcinoma hepatocelular	15
4.4. AGENTES TERAPÉUTICOS ANTIFIBRINOGENICOS	16
4.4.1. Contra las células estrelladas hepáticas	17
4.4.2. Contra la causa subyacente del daño crónico	17
4.4.3. Contra la inflamación y el estrés oxidativo	18
4.4.4. Perspectivas de futuro	18
5. DISCUSIÓN	18
6. CONCLUSIONES	19
7. BIBLIOGRAFÍA	20
8. AGRADECIMIENTOS	24

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- **α -AML:** Alfa actina de músculo liso
- **Ang-1:** Angiopoyetina 1
- **D β H:** Dopamina beta hidroxilasa
- **EC:** Células endoteliales
- **EGFR:** Factor de crecimiento del receptor epidérmico
- **EMT:** Transición epitelio-mesenquimal
- **EndMT:** Transición endotelio-mesenquimal
- **eNOS:** Sintetasa endotelial del óxido nítrico
- **ET-1:** Endotelina 1
- **ET-A:** Receptores de endotelina tipo A
- **ET-B:** Receptores de endotelina tipo B
- **GFAP:** Proteína ácida fibrilar glial
- **HGF:** Factores de crecimiento hepatocitario
- **HPCS:** Hipertensión portal clínicamente significativa
- **HSC:** Células estrelladas hepáticas
- **KC:** Células de Kupffer
- **LXR:** Receptores X hepáticos
- **MEC:** Matriz extracelular
- **MET:** Microscopio electrónico de transmisión
- **MMP:** Metaloproteinasas de la matriz extracelular
- **NASH:** Esteatohepatitis no alcohólica
- **NO:** Óxido nítrico
- **PBE:** Peritonitis bacteriana espontánea
- **PDGF:** Factor de crecimiento derivado de plaquetas
- **PD-L1:** Ligando 1 de muerte programada
- **PPAR:** Agonista de los receptores activados por proliferadores peroxisómicos
- **ROS:** Especies reactivas de oxígeno
- **SREBP-1c:** Proteína de unión a los elementos reguladores de esteroides
- **TGF- β :** Factor de crecimiento transformante beta
- **TGF β R1:** Receptor tipo 1 de TGF- β
- **TIMP:** Inhibidores tisulares de metaloproteinasas
- **TNF- α :** Factor de necrosis tumoral alfa
- **TXA2:** Tromboxano 2
- **VIP:** Péptido intestinal vasoactivo

RESUMEN

La fibrosis hepática es un fenómeno producido en respuesta al daño hepático crónico que se caracteriza por un exceso de producción de proteínas de la matriz extracelular. Las células estrelladas son células mesenquimales que residen en el espacio de Disse y constituyen el 5-8% de las células hepáticas, siendo claves en la fibrosis hepática. En condiciones normales, se encuentran en estado quiescente llevando a cabo numerosas funciones celulares como el almacenamiento retinoide, la regulación de la matriz extracelular y una participación inmunológica activa. No obstante, frente a una agresión hepática mantenida se produce su activación adquiriendo un fenotipo miofibroblástico que secreta factores fibrogénicos como PDGF, TGF- β y α -AML, además de proteínas de la matriz extracelular como colágeno tipo I ocasionando fibrosis, aumento de resistencia en la microcirculación y disfunción hepática. Debido a su implicación activa en la fibrosis hepática se están llevando a cabo numerosos estudios, la mayoría en fases preclínicas, que parecen ofrecer resultados prometedores en su prevención y reversibilidad.

Palabras clave: Células estrelladas, Fibrosis hepática, Cirrosis, Matriz extracelular, Regeneración.

ABSTRACT

Hepatic fibrosis is a phenomenon produced in response to chronic liver damage which is characterised by an excessive production of extracellular matrix. Stellate cells are mesenchymal cells residing in the space of Disse that comprise 5-8% of total liver cells and play a key role in hepatic fibrosis. Under normal conditions, they reside in a quiescent state and serve numerous cellular functions like retinoid storage, extracellular matrix regulation and active immune involvement. However, upon persistent liver injury they activate and display a myofibroblast phenotype that secretes fibrotic factors such as PDGF, TGF- β and α -AML, as well as extracellular matrix proteins like type I collagen leading to fibrosis, increased microvascular resistance and hepatic failure. Due to their active participation in liver fibrosis several studies are being carried out, mostly in clinical trials, which appear to offer promising results in terms of prevention and reversibility.

Keywords: Stellate cells, Hepatic fibrosis, Cirrhosis, Extracellular matrix, Regeneration.

1. OBJETIVOS

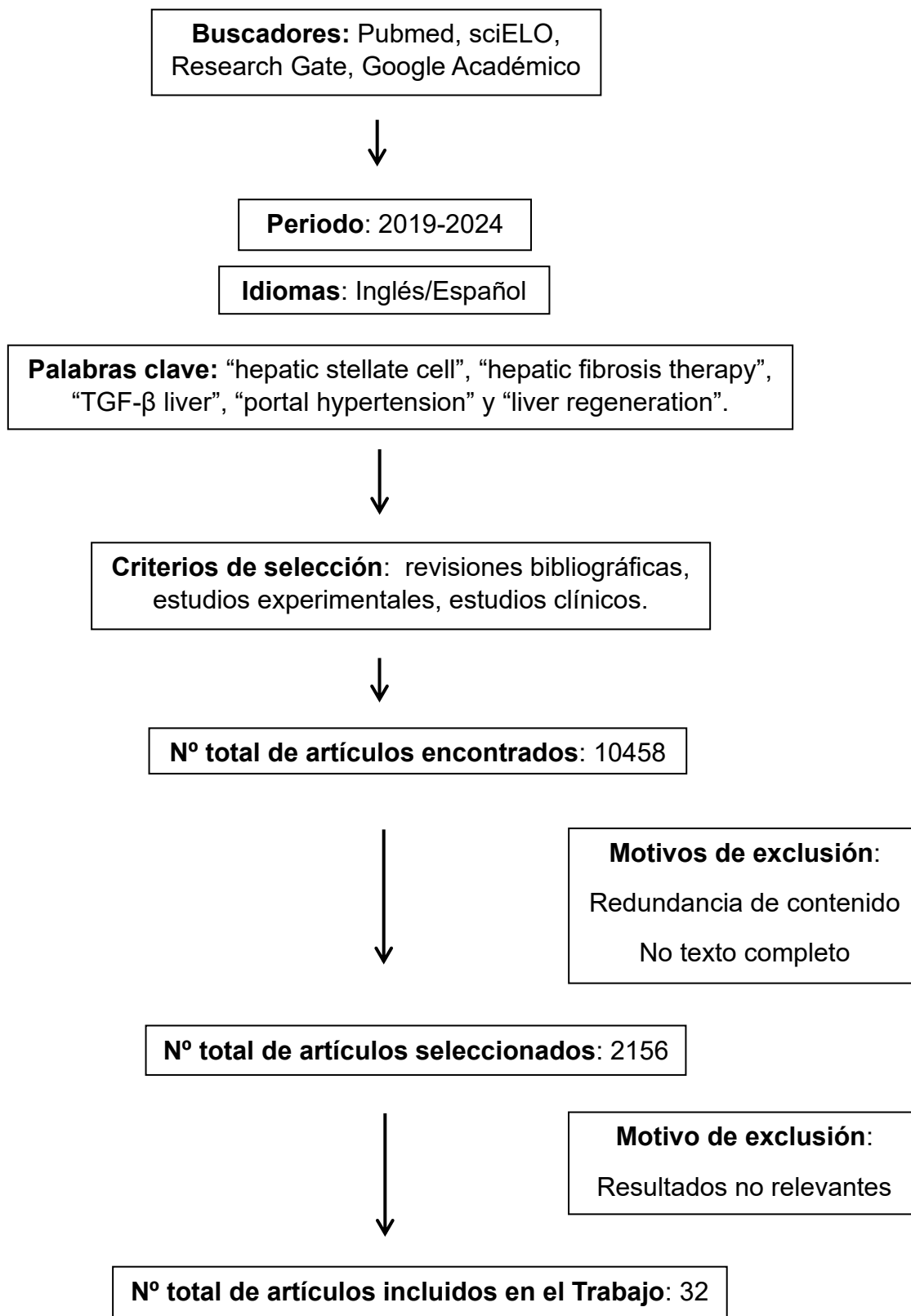
La participación de las células estrelladas en la homeostasis hepática y su protagonismo en la evolución fibrogénica del órgano mediante cambios morfológicos y patrones específicos de activación motiva el interés por conocer su implicación en la práctica clínica y posibles formas de revertir un comportamiento patológico. Se pretende una revisión bibliográfica acorde con esta premisa para comprender mejor el comportamiento de la célula en este contexto según los siguientes objetivos:

- Determinar la morfofuncionalidad de las células estrelladas, tanto en su estado quiescente como en su activación durante el proceso de la fibrosis hepática.
- Relacionar su importancia en la regeneración hepática a partir de la secreción de factores que regulan la homeostasis tisular.
- Señalar su implicación en diversas patologías hepáticas con alta prevalencia.
- Exponer algunas terapias actuales y la posibilidad de futuras líneas de investigación con un enfoque tanto preventivo como terapéutico.

2. METODOLOGÍA

Este trabajo de Fin de Grado se ha elaborado a partir de una revisión de publicaciones científicas consultadas en las bases de datos Pubmed, sciELO, Research Gate y Google Académico, acotando la búsqueda mayoritariamente a las publicaciones en español e inglés de los últimos cinco años. No obstante, se han incluido 10 artículos con fecha anterior para aportar información conceptual o datos que pudieran enriquecer la revisión. La búsqueda ha tomado como referencia principal los términos “hepatic stellate cell”, “hepatic fibrosis therapy”, “liver TGF- β ”, “portal hypertension” y “liver regeneration”. Se han seleccionado revisiones bibliográficas, tesis doctorales, estudios experimentales y clínicos, estos últimos para complementar el estudio con datos actuales acerca de la terapia farmacológica antifibrótica.

En la búsqueda inicial se encontraron 10458 artículos que posteriormente fueron acotados a 2156 por información redundante y falta de acceso a los artículos completos, incluyendo finalmente un total de 32 descartando el resto por falta de relevancia de los resultados obtenidos.



Fuente: Elaboración propia.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL HÍGADO

El hígado es un órgano fundamental para la correcta homeostasis del organismo cuya unidad básica funcional y estructural es el lobulillo hepático. El lobulillo clásico tiene forma hexagonal cuyos vértices contienen la denominada triada portal cuya trama vascular se encarga de proporcionar un flujo unidireccional hacia la vena centrolobulillar (1).

En el tejido hepático existen dos poblaciones celulares. Por un lado, los hepatocitos, que constituyen las células parenquimatosas hepáticas primarias con una representación del 60% de la totalidad. Son células poliédricas, la mayoría mononucleadas con rasgos citoplasmáticos de una gran actividad funcional tanto a nivel del metabolismo de los principios esenciales como en la síntesis de proteínas plasmáticas, almacenamiento de proteínas liposolubles implicadas en la coagulación o la degradación de toxinas y fármacos; lo cual revela su participación a nivel exo y endocrino (2-4).

Por otro lado, las células no parenquimatosas incluyen los colangiocitos, las células endoteliales sinusoidales, las células de Kupffer y las células estrelladas. Los colangiocitos revisten los conductos biliares intra y extrahepáticos y participan en el volumen y composición de la secreción biliar. Las células endoteliales forman parte del revestimiento sinusoidal con fenestras sin diafragma y una lámina basal incompleta. Intervienen principalmente en el intercambio de fluidos, partículas y solutos entre los capilares sinusoidales y las células parenquimatosas, secreción de citoquinas y en la endocitosis. Las células de Kupffer son los macrófagos tisulares más abundantes del organismo y tienen capacidad endocítica, en procesos como el almacenamiento de hierro a partir del reciclaje eritrocitario, y fagocítica; además de producir mediadores inflamatorios y participar como células presentadoras de antígeno en las infecciones virales. Las células estrelladas se encargan principalmente de almacenar vitamina A, formar matriz extracelular, regular la microcirculación del sinusoide y participar activamente en el proceso cirrótico (1,3-5).

3.2. LA CÉLULA ESTRELLADA EN ESTADO QUIESCENTE

La célula estrellada, también denominada célula de Ito, es una célula de origen mesenquimal localizada en el espacio perisinusoidal de Disse. Constituye el 5-8% de las células hepáticas y su principal función es la secreción de laminina, proteoglicanos y colágeno tipo I, III y IV para formar el andamiaje de las membranas basales (6).

3.2.1. Expresión morfológica de la célula

En condiciones fisiológicas las células estrelladas tienen forma de huso con un núcleo ovalado. Poseen un retículo endoplásmico rugoso bien desarrollado y un pequeño aparato de Golgi alrededor del núcleo, además de gotas lipídicas en el citoplasma que sirven de almacén de vitamina A. Asimismo, tienen numerosas extensiones citoplasmáticas a modo de “prolongaciones primarias” que discurren a lo largo de los sinusoides de las cuales surgen otras prolongaciones más finas o secundarias que están en contacto estrecho con las células endoteliales y hepatocitos. Estas prolongaciones contienen espinas que actúan como señales quimio-táctiles que se transmiten entre las células para generar una fuerza contráctil que contribuye a estabilizar las uniones adherentes entre hepatocitos vecinos (Figura 1) (3,7).

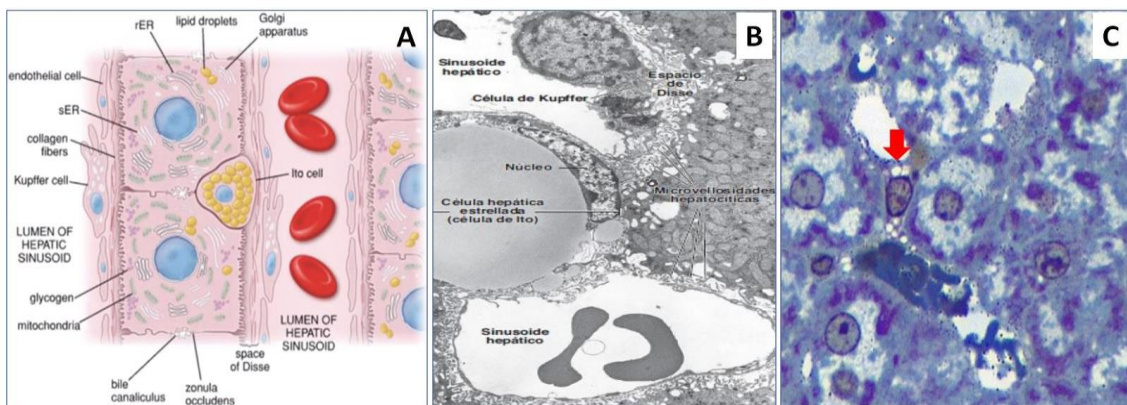


Figura 1: A. Dibujo esquemático de la disposición de la célula estrellada en el espacio de Disse y su relación con el hepatocito. B. Detalle de la célula en microscopía electrónica de transmisión (MET) destacando su relación con dos sinusoides hepáticos por efecto de su componente lipídico. C. Microscopía óptica de la célula estrellada a nivel del espacio perisinusodal mostrando el importante contenido de citoplasmático en gotas lipídicas (Azul de toluidina, 100x) (Cortesía del Dr. Ovejero).

Las células estrelladas manifiestan una amplia variedad de biomarcadores comunes a otras variantes celulares que no siempre se expresan en el tejido hepático normal y cuando lo hacen también pueden manifestarse en procesos patológicos sin ninguna discriminación. Estas circunstancias explican que no exista en la actualidad ningún marcador que sirva para identificar estas células de forma específica en estados de normalidad y enfermedad. Los marcadores más destacados son la α -actina de músculo liso (α -AML), la desmina y la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), siendo menos relevantes la vimentina, P75 y N-CAM (2).

La diversidad de marcadores refuerza la teoría de la heterogeneidad de las células estrelladas en función de su localización hepática. Por ejemplo, se ha visto en estudios de secuenciación del RNA de células únicas que las células estrelladas que expresan el proteoglicano de superficie GPC3 se ubican

principalmente en las inmediaciones de la vena central y portal. Mientras que las que expresan la enzima dopamina β -hidroxilasa (D β H) se localizan de forma difusa a lo largo del espacio perisinusoidal. Las primeras se encargan del metabolismo de los glucosaminoglicanos y los componentes de las fibras elásticas, al tiempo que las segundas tienen una función similar a la de las células presentadoras de antígenos. También se observa heterogeneidad en función de su morfología, pues las células centrolobulillares tienen morfología dendrítica cuyas prolongaciones primarias son más largas que las de la zona periportal (2,3).

3.2.2. Funciones celulares

La actividad biológica de esta estirpe denota la necesidad de una coordinación con diferentes elementos locales y sistémicos que traduce implicaciones en su propio metabolismo, expresión fenotípica y comportamiento homeostático del microambiente que la rodea. La complejidad de esta interrelación impide encontrar una explicación adecuada a todas sus funciones:

a) Almacenamiento retinoide

Las células estrelladas quiescentes presentan cúmulos de lípidos de 1-2 μ m en el citoplasma que contienen metabolitos de vitamina A o retinoides. De hecho, aproximadamente el 70-80% del almacén retinoide corporal se encuentra en estas células, lo cual convierte al hígado en el principal órgano almacenador de vitamina A (2,8).

Existe controversia sobre el papel del retinoide en la regulación de la actividad de estas células ya que procesos como la insuficiencia hepática evolucionada muestran un déficit de vitamina A que podría estimular la acción celular por mecanismos todavía desconocidos (2).

b) Regulación transcripcional del fenotipo tipo adipocito

Las células estrelladas quiescentes expresan un modelo de transcripción idéntico a los adipocitos maduros. Se ha demostrado que el agonista de los receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR) y la proteína de unión a los elementos reguladores de esteroides (SREBP-1c), factores de transcripción clave para la diferenciación de adipocitos, son cruciales en el mantenimiento del estado quiescente de la célula estrellada. Esto es así puesto que suprimen los estímulos necesarios para su activación, más concretamente la sobreexpresión de PPAR disminuye las citocinas proinflamatorias, la peroxidación lipídica y los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS); al tiempo que SREBP-1c disminuye la expresión del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), las citocinas más importantes para inducir la activación de las células estrelladas y la fibrosis hepática (2,9,10).

c) Participación inmunológica

Estas células se activan en situaciones proinflamatorias de daño hepático mediante TGF- β además de producir numerosas citoquinas, quimiocinas, factores de crecimiento y señales inmunomoduladoras presentes tanto en condiciones normales como en daño hepático. También expresan receptores Toll-like, responden a infecciones bacterianas a través de los lipopolisacáridos, actúan como células presentadoras de antígenos capaces de estimular a los linfocitos T y expresan el ligando 1 de muerte programada (PD-L1). La participación de las células pit, una población de linfocitos NK, en la respuesta inmune innata mediante la citólisis de células infectadas y cancerígenas no sólo contribuye a amplificar la respuesta inmune frente al daño hepático, sino que también estimula la activación de células estrelladas (2).

d) Organización de la matriz extracelular

Las células estrelladas remodelan la matriz extracelular (MEC) del hígado normal por medio de (11):

- La producción de componentes de la MEC, como colágeno tipo I, III, IV, laminina, elastina, fibronectina y proteoglicanos.
- La síntesis de metaloproteinasas (MMP) de la MEC que son enzimas encargadas de catabolizar los componentes de la matriz.
- La síntesis de los inhibidores de las MMP o inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP), que tienden a inhibir la actividad catalítica de las MMP.

Para mantener un equilibrio fisiológico entre la síntesis y degradación de los componentes de la MEC es preciso un equilibrio entre MMP y sus inhibidores TIMP, el cual se ve alterado en la fibrosis afectando a la homeostasis tisular.

4. RESULTADOS

4.1. ACTIVACIÓN DE LA CÉLULA ESTRELLADA

En condiciones normales, las células estrelladas activadas secretan proteínas de la matriz extracelular como colágeno tipo I, III y IV, glicoproteínas, proteoglicanos, laminina y fibronectina que intentan revertir el daño hepático agudo. Sin embargo, si el daño hepático persiste sufren un proceso de transdiferenciación en el que cambian su fenotipo adipogénico por un fenotipo miofibroblástico que conduce a la secreción de diferentes factores fibrogénicos como PDGF, TGF- β y α -AML y a un exceso de producción de colágeno y otras proteínas en la matriz extracelular, jugando un papel fundamental en la fibrogenesis hepática (Figura 2) (2,12).

Su activación también deriva en cambios morfológicos que afectan a su interacción con el medio extracelular como son la desaparición de espigas quimiotácticas o la pérdida de proteínas adhesión celular, como las E-cadherinas, con respecto a los hepatocitos vecinos. Además, las gotas lipídicas pierden su función adoptando una forma plana, aumenta el tamaño del retículo endoplásmico rugoso y del aparato de Golgi debido a la activación de la síntesis de proteínas y en el citoplasma aparecen muchos microfilamentos contráctiles (Figura 3) (7,13).

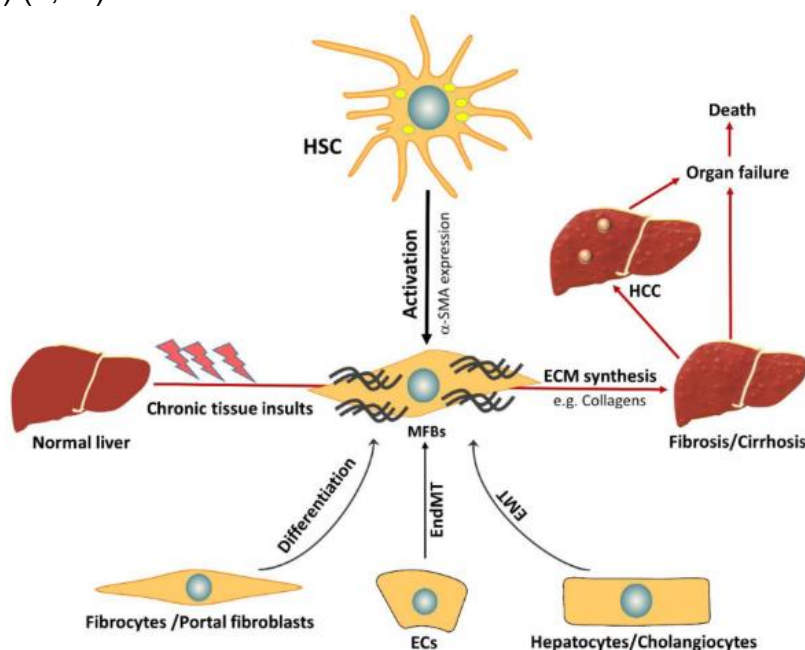


Figura 2: Efecto del daño hepático crónico en las células estrelladas hepáticas (HSC). Además de las células estrelladas, otros tipos celulares pueden contribuir al fenotipo miofibroblástico como los fibrocitos, fibroblastos portales o las células endoteliales (EC) mediante la transición endotelio-mesenquimal (EndMT) y los hepatocitos o colangiocitos, mediante la transición epitelio-mesenquimal (EMT) (14).

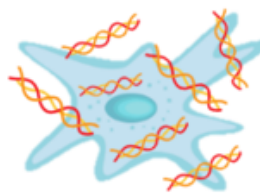
Esta activación está principalmente mediada por TGF- β , un factor fibrogénico secretado por macrófagos clave en la activación de las células estrelladas y en la producción de matriz extracelular. Ampliamente distribuido en el organismo, no solo regula la deposición de la matriz extracelular como respuesta fisiológica a la lesión tisular, sino que también es muy importante en la fibrosis patológica. En el hígado se encuentran presentes 3 isoformas (TGF β -1, TGF β -2 y TGF β -3), aunque parece que el TGF β -1 es el de mayor importancia en la fibrogénesis hepática. En las células estrelladas quiescentes su expresión es mínima pero frente al daño hepático su expresión aumenta disminuyendo la degradación de la matriz extracelular por las metaloproteinasas y estimulando la producción de colágeno que se deposita progresivamente en el espacio intercelular y en el espacio de Disse, lo que altera la función y la homeostasis de las células hepáticas (11,14).

CÉLULA ESTRELLADA QUIESCENTE



- Gotas lipídicas
- Forma de huso con núcleo ovalado
- Espinas quimiotácticas
- E-cadherinas
- Homeostasis ECM

CÉLULA ESTRELLADA ACTIVADA



- Pérdida gotas lipídicas
- Fenotipo tipo miofibroblasto
- Desaparición espinas quimiotácticas
- Desaparición E-cadherinas
- Aumento proteínas ECM
- Expresión PDGF, TGF- β y α -AML
- Proliferación y quimiotaxis
- Fibrogénesis

Figura 3: Diferencias morfofuncionales de las células estrelladas entre su estado quiescente y activado. (Fuente: Elaboración propia).

4.2. REGENERACIÓN HEPÁTICA

La diferenciación de hepatocitos a partir de la activación de células madre en forma de cistoblastos hepáticos, alojados en los conductos de Hering, y la propia capacidad mitótica de los hepatocitos maduros ante una lesión aguda representan dos pilares esenciales en la regeneración hepática. No obstante, las células estrelladas además tienen una participación activa en este proceso mediante la síntesis de factores de crecimiento hepatocitario (HGF), promotores también de la mitosis hepatocitaria, y la secreción de factores angiogénicos que actúan como moléculas de señalización en la proliferación de hepatocitos y endotelio, y mediadores en la remodelación de la matriz extracelular (24).

La regeneración hepática es un proceso complejo que requiere la regulación del inicio y del cese del crecimiento hepático cuando éste adquiera la masa necesitada como sucede en pacientes sometidos a alguna forma de hepatectomía (figura 4A-C). El factor más conocido con propiedades antiproliferativas para cesar el crecimiento hepático durante la regeneración es el TGF- β , y como se ha mencionado anteriormente, las células estrelladas son una de sus fuentes primarias. Al inicio de la regeneración hepática los HGF están sobreexpresados y contrarrestan los efectos antiproliferativos de TGF β -1. En contraste, en las fases finales de la regeneración aumenta TGF β -1, el cual inhibe la proliferación del hepatocito e incluso induce su apoptosis (Figura 4D). Por tanto, las células estrelladas son capaces de cambiar su perfil de expresión de citoquinas durante la regeneración hepática con el fin de regular tanto su inicio como su fin (24).

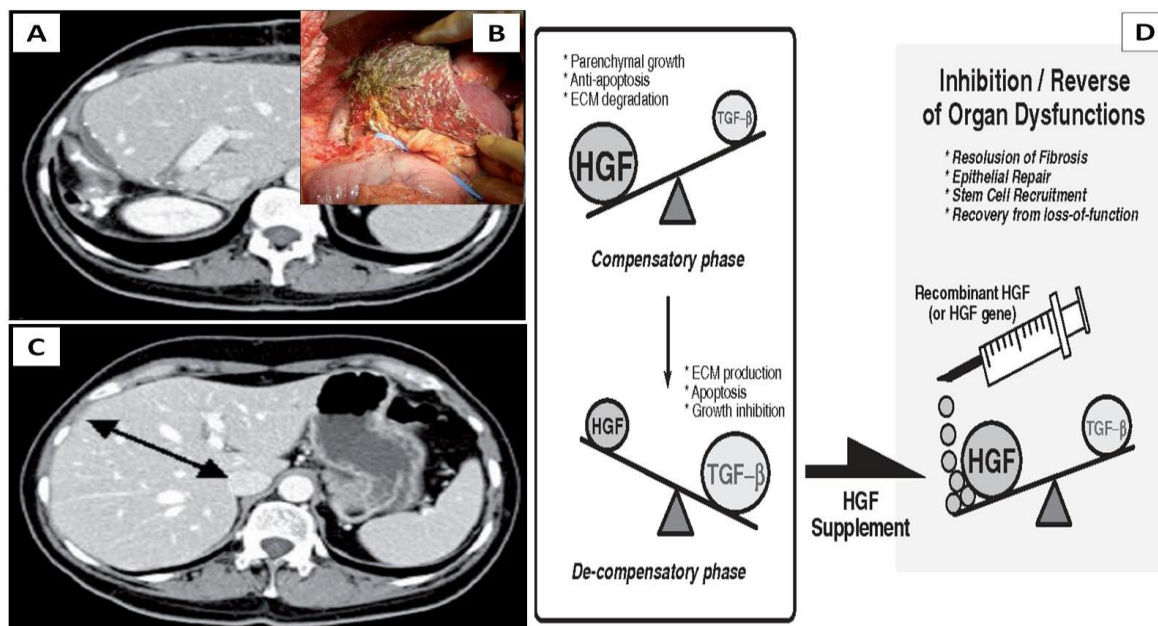


Figura 4: A. Estudio radiológico de TC de una hepatectomía derecha. B. Aspecto quirúrgico del remanente izquierdo una vez realizada la transección. C. Resultado de la regeneración hepática por TC (la flecha referencia el borde quirúrgico mostrado). D. Regulación del inicio y fin de la regeneración hepática a través de la interacción entre HGF y TGF- β : un desequilibrio entre ambos factores alteraría la homeostasis favoreciendo un estado profibrótico (25, 26).

4.3. EVOLUCIÓN Y CLÍNICA DE LA FIBROSIS HEPÁTICA

Frente al daño hepático crónico, la matriz extracelular sustituye de forma gradual a los hepatocitos, lo que conlleva la pérdida de fenestraciones en las células sinusoidales endoteliales (defenestración) y la formación de una membrana basal con exceso de colágeno en un proceso denominado capilarización que impide el intercambio entre los hepatocitos y el sinusoide. Seguidamente ocurre la venulización en la que los sinusoides se transforman en vénulas mediante el aumento de su diámetro (Figura 5) (1,2,14,15).

Todo ello ocasiona una pérdida de elasticidad de la pared sinusoidal conduciendo a un incremento de resistencia vascular en la microcirculación, creando un desequilibrio hepático y un estado fibrótico panlobular con acumulación de colágeno y reticulina (15).

Un estímulo mantenido convierte esta fibrosis, inicialmente reversible, en un proceso irreversible que suele acompañarse de manifestaciones clínicas capaces de producir una morbilidad importante en la evolución natural de la enfermedad antes de alcanzar su estadio terminal y muerte por fallo hepático (14).

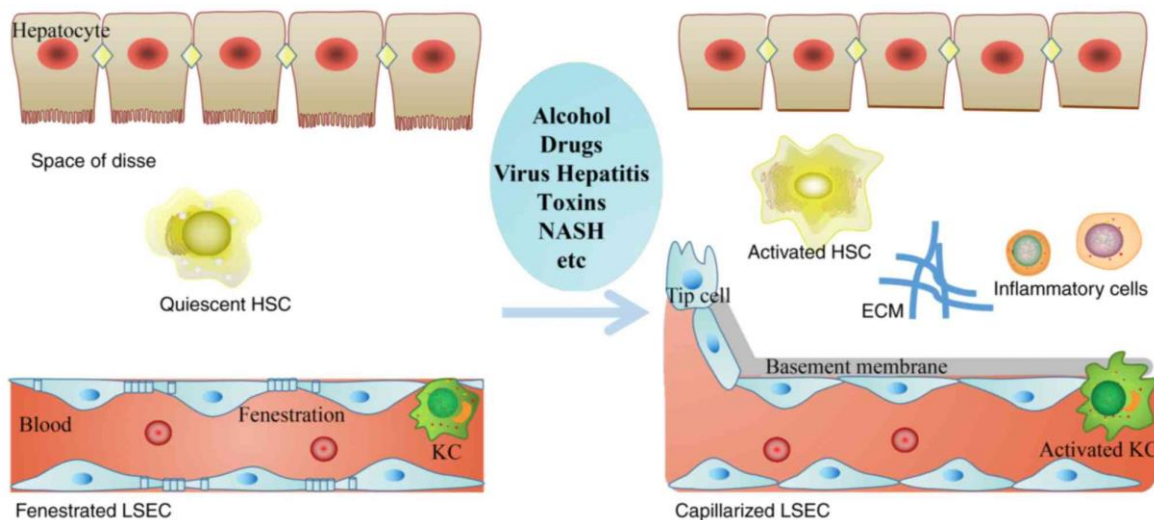


Figura 5: Diferentes desencadenantes de daño hepático crónico (alcohol, fármacos, virus, toxinas, NASH, entre otras) alteran el microambiente hepático sinusoidal. Se produce un aumento de proteínas de la matriz extracelular (ECM), los hepatocitos dañados sufren apoptosis, se activan las células de Kupffer (KC) y estrelladas (HSC) aumentando la respuesta inflamatoria; así como la capilarización de las células endoteliales sinusoidales hepáticas (LSEC) (16).

4.3.1. Hipertensión portal y cirrosis

Las células estrelladas poseen propiedades contráctiles al adquirir un fenotipo de tipo miofibroblasto que contribuye a regular la resistencia y el flujo sanguíneo de la microcirculación hepática. Asimismo, estas células liberan sustancias vasoactivas que inducen vasodilatación, participando también de forma activa en el tono vascular hepático. Entre las sustancias vasoconstrictoras destacan la endotelina 1 (ET-1), angiotensina II, tromboxano 2 (TXA2) y sustancia P; mientras que en la vasodilatación destacan el óxido nítrico (NO), la acetilcolina y el péptido intestinal vasoactivo (VIP). De todos los mencionados, adquieren gran importancia en la regulación de la resistencia hepática la ET-1 y el NO. La ET-1 tiene efectos duales: induce vasoconstricción interaccionando con los receptores de endotelina tipo A (ET-A) de las células estrelladas y vasodilatación al interactuar con los receptores tipo B (ET-B) de las células endoteliales. Esta última interacción estimula a la sintetasa endotelial del NO (eNOS) después de la activación de la protein quinasa B/Akt (15).

En la hipertensión portal y cirrosis se produce una alteración de la fosforilación de Akt y eNOS, lo que explica que el aumento del tono vascular sea resultado de la disminución de vasodilatadores frente al aumento de vasoconstrictores endoteliales. Además, en el endotelio hay un aumento de COX 1 que al producir TXA2 aumenta la resistencia intrahepática y la contracción de las células estrelladas. En definitiva, todo ello contribuye a una reducción del diámetro, aumento de resistencia y fibrosis de los vasos originando hipertensión portal y cirrosis (15).

Los valores normales de la presión portal se encuentran entre 1-5 mmHg, pero debido a las alteraciones estructurales y al aumento de resistencia vascular dicha presión aumenta originando hipertensión portal. No obstante, si la presión portal se sitúa entre 5-10 mmHg, conocida como hipertensión portal clínicamente no significativa o subclínica, todavía no se produce la semiología característica. Si la presión continúa aumentada (>10 mmHg) se genera una hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS), en la que ya aparecerían manifestaciones como varices gastro-esofágicas, ascitis y peritonitis bacteriana espontánea (15).

4.3.2. Varices gastroesofágicas

Se trata de comunicaciones venosas colaterales entre la circulación portal y la sistémica. Su importancia reside en su riesgo de sangrado sobre todo cuando la presión portal supera los 12 mmHg, por ser la complicación más grave de la hipertensión portal. Sin embargo, el sangrado solo ocurre en aproximadamente el 10-30% de los cirróticos (3,15).

4.3.3. Ascitis y peritonitis bacteriana espontánea

La ascitis es una manifestación frecuente de la cirrosis hepática debido al aumento de la resistencia portal. La disfunción hepática se asocia a una reducción en la síntesis de agentes vasodilatadores como el óxido nítrico, lo cual genera un aumento de la resistencia vascular y un atrapamiento del volumen sanguíneo en la circulación esplácnica. En las fases iniciales, esta disfunción vasodilatadora se acompaña de un descenso de la presión arterial que se compensa con un aumento del gasto cardíaco, pero cuando la enfermedad progresa se produce un agotamiento de este mecanismo compensador apareciendo hipovolemia e hipotensión sistémica. Todo ello activa los sistemas vasoconstrictores como el sistema nervioso simpático, el sistema renina angiotensina aldosterona y ADH conduciendo a un estado de retención de agua y sodio que deriva en la aparición de ascitis (15,17).

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) se trata de una infección del líquido ascítico que puede llegar a afectar al 30% de los cirróticos hospitalizados. Aunque la mayoría son asintomáticos, el paciente puede experimentar fiebre, dolor abdominal y diarrea. Para su diagnóstico se examina el líquido ascítico donde suele evidenciarse un recuento celular >250 neutrófilos/mm³ (18).

Independientemente de las manifestaciones clínicas anteriores, en la práctica clínica existen diversos procesos patológicos que pueden evolucionar a un estado de fibrosis hepática por activación de las células estrelladas.

4.3.4 Colestasis

Esta condición patológica se debe a la retención del flujo biliar hacia el duodeno con la consiguiente repercusión sistémica manifestada en forma de síndrome

ictérico. El acúmulo de ácido biliar también resulta tóxico a nivel local pudiendo generar un daño hepatocelular con transformación carcinogénica. Curiosamente, el ácido biliar no provoca la apoptosis de las células estrelladas, sino su activación mediante el factor de crecimiento del receptor epidérmico (EGFR) y las quinasas AKT/ERK/p70S6K. Un ejemplo de ácido biliar es el ácido taurocólico que participa en la emulsificación de las grasas. Este ácido activa a las células estrelladas mediante los receptores Toll-like TLR4, aumento de α -AML y colágeno 1A1, promoviendo la fibrosis con evolución a cirrosis y un posible hepatocarcinoma (19).

4.3.5. Esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica

La esteatohepatitis alcohólica se produce por un consumo crónico excesivo de alcohol. Se caracteriza por esteatosis debido a la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos en forma de vesículas que alteran la arquitectura hepática produciendo inflamación y fibrosis. Ante el alcohol y sus metabolitos tóxicos las células de Kupffer responden activando a las células estrelladas para favorecer el estado profibrótico, aunque también pueden activarse ellas solas. Las células NK pueden ayudar a disminuir el estado fibrótico mediante la apoptosis de las células estrelladas, pero es interesante mencionar que el alcohol puede bloquear directamente a las NK, favoreciendo aún más la fibrosis (20).

Una excesiva acumulación de triglicéridos y ácidos grasos libres, comunes en ambos procesos, aumentan la oxidación lipídica hepatocelular generando ROS y lipotoxicidad. Esta situación proinflamatoria activa a las células estrelladas que modulan la expresión génica en respuesta al colesterol, ácidos grasos y ácidos biliares a través de receptores nucleares de ácido retinoico, receptores X hepáticos (LXR) y PPAR (21).

Los LXR son sensores nucleares del colesterol que regulan SREBP-1c, la cual está muy expresada en las células estrelladas quiescentes pero disminuida durante su activación. A su vez, las células estrelladas inactivadas expresan grandes cantidades de PPAR y viceversa. Estos datos son muy interesantes de cara al enfoque terapéutico contra la fibrosis (21).

4.3.6. Carcinoma hepatocelular

Esta forma oncológica se corresponde con un tumor hipervascular cuyo microambiente se compone de factores de crecimiento, proteínas de la matriz extracelular y citoquinas inflamatorias, entre otros. Estos componentes juegan un papel esencial en la proliferación celular tumoral así como en su supervivencia, angiogénesis y metástasis, siendo la angiogénesis fundamental para su crecimiento y metástasis (22).

Las células estrelladas hepáticas tienen una gran implicación en la angiogénesis de la microcirculación hepática mediante el aumento de expresión de angiopoyetina 1 (Ang-1), un factor de crecimiento que estimula el crecimiento tumoral mediante la regulación de la proliferación y migración de las células endoteliales tumorales, al tiempo que favorece la proliferación de las células estrelladas y el aumento de componentes de la matriz extracelular aumentando la migración y quimiotaxis celular (23).

4.4. AGENTES TERAPÉUTICOS ANTIFIBRINOGENICOS

Las distintas terapias antifibróticas abarcan numerosos objetivos, como disminuir la síntesis de colágeno, el exceso de producción de matriz extracelular y modular la activación de las células estrelladas. A pesar de ello, en la actualidad no existe ninguna terapia aprobada específicamente contra la fibrosis y la mayoría se encuentra en etapas preclínicas, aunque varios fármacos parecen ofrecer resultados prometedores (Tabla 1) (12).

<u>a) Terapia dirigida contra las células estrelladas hepáticas</u>	
Candesartán, y losartán Ramipril (12)	Antagonistas del receptor de angiotensina II. Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.
Bosentán y ambrisentán (28)	Antagonistas de endotelinas.
<u>b) Terapia dirigida contra la causa subyacente del daño crónico</u>	
Ácido obeticoólico Lanifibranor (12)	Agonista de FXR. Agonista de PPAR.
<u>c) Terapia dirigida contra la inflamación y el estrés oxidativo</u>	
Pentoxifilina (12)	Inhibidor de la fosfodiesterasa que inhibe TNF- α .
<u>d) Terapia dirigida contra TGF-β</u>	
GW788388 (29)	Antagonista del receptor tipo 1 de TGF- β .
Pirfenidona (30)	Inhibidor selectivo de TGF- β .
<u>e) Terapia dirigida contra HGF</u>	
HGF recombinante (31,32)	Inhibidor de α -AML y colágeno tipo I.

Tabla 1: Relación de algunos agentes antifibrogénicos por su diana terapéutica y mecanismo de acción

4.4.1. Contra las células estrelladas hepáticas

Las células estrelladas son un blanco interesante para el desarrollo de terapias antifibróticas en hepatología, entre las que se pueden citar:

- La colchicina es un fármaco antimitótico. Aumenta la actividad de la colagenasa e inhibe la producción de colágeno al impedir el ensamblaje de los microtúbulos de las células estrelladas (11).
- El candesartán, losartán y ramipril son inhibidores del sistema renina-angiotensina. Los dos primeros son antagonistas del receptor de angiotensina II mientras que el ramipril inhibe la enzima convertidora de angiotensina. Su uso radica en patología cardiovascular y renal, aunque a nivel hepático han demostrado acción antifibrótica mediada por las células estrelladas actuando frente al TGF- β . La angiotensina II se une a su receptor AT1-R el cual está muy activado en las células estrelladas. La angiotensina II participa en la activación y proliferación de las células estrelladas y en la síntesis de colágeno a través de un mecanismo de acción calcio dependiente. Una posible diana terapéutica es el bloqueo del receptor AT1-R a través de estos fármacos. De forma específica, candesartán usado en la hipertensión cuando se combina con el ácido ursodesoxicólico parece ofrecer resultados esperanzadores en el tratamiento de la hepatopatía alcohólica (12).
- El bosentán y ambrisentán son antagonistas de endotelinas. Las endotelinas están altamente expresadas en las células estrelladas y su acción está estrechamente relacionada con el nivel de actividad de las células. A través de un mecanismo de acción calcio dependiente, se ha visto en estudios en ratones que disminuyen la resistencia vascular portal mediante vasodilatación de la vena porta, reducen la contracción de las células estrelladas y disminuyen la progresión fibrótica (28).

4.4.2. Contra la causa subyacente del daño crónico

Otra forma de revertir la fibrosis es tratar la causa subyacente (12).

- Fármacos antivirales en las hepatitis virales por virus B (interferón alfa-2b, lamivudina) y C (velpatasvir y sofosbuvir).
- Evitar el consumo alcohólico en las hepatitis alcohólicas.
- La pérdida de peso, el ácido obetecólico y lanifibranor en el NASH. En el NASH la activación de FXR de las células estrelladas se relaciona con una disminución de la producción del colágeno. Por tanto, un agonista del FXR como el ácido obetecólico podría ser una diana atractiva frente la fibrosis en NASH. A su vez, las células estrelladas inactivadas expresan grandes cantidades de PPAR y viceversa, por lo que lanifibranor, agonista de PPAR, produce una menor activación de estas células y por tanto una menor producción de colágeno y menos fibrosis.

Por desgracia, cabe señalar que en los casos de fibrosis muy avanzada e irreversible el trasplante hepático sigue siendo la medida terapéutica eficaz por excelencia.

4.4.3. Contra la inflamación y el estrés oxidativo

El aumento del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es esencial en la liberación de citoquinas proinflamatorias que participan en el daño hepático (12).

- La pentoxifilina es un inhibidor de la fosfodiesterasa que ha demostrado eficacia a largo plazo en la inhibición de TNF- α , disminuyendo la respuesta inflamatoria así como el estrés oxidativo (12).
- En el caso del estrés oxidativo y la producción de ROS también se ha planteado la utilización de antioxidantes como la vitamina E, N-acetilcisteína y fosfatidilcolina sin resultados contundentes (27).

4.4.4. Perspectivas de futuro

Es preciso recalcar el hecho de que las terapias mencionadas en los apartados anteriores disponen de cierta aplicación clínica en la actualidad mientras que la terapia dirigida contra TGF- β y HGF es prácticamente experimental y no dispone de grandes resultados.

a) Terapia dirigida contra TGF- β :

- El GW788388 es un antagonista del receptor tipo 1 de TGF- β (TGF β R1). Aunque actualmente solo se encuentra en estudios preclínicos a nivel de la fibrosis hepática, parece reducir de forma significativa la activación de las células estrelladas (29).
- La pirfenidona es un inhibidor selectivo de TGF- β y otras citosinas profibróticas. Se ha aprobado como tratamiento para la fibrosis pulmonar idiopática, si bien todavía se mantiene en estudios preclínicos a nivel hepático (30).

b) Terapia dirigida contra HGF:

La administración de HGF a modo de terapia génica podría reducir la fibrosis en modelos experimentales de animales cirróticos. Otros estudios sugieren que la HGF recombinante inhibe la activación de las células estrelladas, favoreciendo su apoptosis y disminuyendo la expresión de α -AML y colágeno tipo I (Figura 4) (31,32).

5. DISCUSIÓN

Las células estrelladas constituyen uno de los componentes más interesantes del microambiente hepático debido a su plasticidad. Pese a su pequeña

proporción, participan de forma dual en la fisiología y en la patología hepática, siendo clave para entender la progresión a hepatopatía crónica.

La preservación de una función hepática óptima exige un equilibrio entre el estado quiescente y el activo de las células estrelladas, pues el primero mantiene funciones celulares al tiempo que el segundo constituye un proceso reparativo eficaz frente a daño agudo, aunque si dicho daño se perpetúa suele desencadenarse una situación fibrogénica irreversible.

El estudio actual sobre terapias antifibróticas está suscitando la aparición de gran cantidad de dianas centradas en la actividad de las células estrelladas pero la eficacia de los fármacos ensayados es muy pobre para aprobar su utilización clínica. Por otro lado, existe el inconveniente de no disponer de marcadores específicos que faciliten un diagnóstico precoz y evalúen la respuesta farmacológica, sin mencionar el discomfort de múltiples biopsias hepáticas, no exentas de complicaciones. Además, la farmacopea descrita en estos procesos carece de selectividad celular *in vivo* y puede generar efectos secundarios notorios como enfermedades autoinmunes, neoplasias malignas (asociadas a agonistas PPAR), hepatotoxicidad, retención hídrica y teratogenicidad (derivada de antagonistas de endotelinas) (11).

A mi juicio, el enfoque terapéutico tendría que abarcar no solo la inhibición de las células durante el daño hepático crónico, sino que habría que profundizar en los mecanismos de restauración o regeneración celular. Este cambio de perspectiva podría favorecer la recuperación funcional del hígado, no solo frenar la progresión de la fibrosis.

Por desgracia, su alta prevalencia y falta de estrategias terapéuticas efectivas convierten a la fibrosis hepática en un reto sanitario. Será necesario profundizar en terapias experimentales en busca de tratamientos individuales y selectivos basados en el propio comportamiento fisiológico del órgano. En este sentido, la investigación de biomoléculas implicadas en la regeneración hepática podría frenar o revertir una fibrogenesis hepática que de otra forma podría acabar en la necesidad de un trasplante.

6. CONCLUSIONES

Las células estrelladas participan activamente en la remodelación fisiológica de la matriz extracelular hepática, aunque diversos estímulos, especialmente si son mantenidos, pueden desencadenar su potencial fibrogénico.

El TFG- β representa uno de los factores más importantes en la regulación de la síntesis de matriz, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas.

La actividad fibrogénica de la célula estrellada determina la modificación estructural del parénquima hepático y la aparición de cambios funcionales con repercusión sistémica.

Estas células constituyen uno de los pilares esenciales en la regeneración hepática mediante un equilibrio entre la acción proliferativa del HGF y antiproliferativa del TFG- β -1.

La investigación terapéutica actual plantea a la célula estrellada como una posible diana en etapas reversibles de la fibrogénesis.

El escaso desarrollo de estrategias terapéuticas eficaces y la ausencia de biomarcadores específicos para el diagnóstico y seguimiento debería incentivar la investigación traslacional de la fibrogénesis en los próximos años.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ríos-López DG, Aranda-López Y, Sosa-Garrocho M, Macías-Silva M. La plasticidad del hepatocito y su relevancia en la fisiología y la patología hepática. TIP [Internet]. 2020;23. Disponible en: <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2020.0.225>
2. Kamm DR, McCommis KS. Hepatic stellate cells in physiology and pathology. J Physiol [Internet]. 2022;600(8):1825–37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1113/JP281061>
3. Gunarathne LS, Rajapaksha H, Shackel N, Angus PW, Herath CB. Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. World J Gastroenterol [Internet]. 2020;26(40):6111–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v26.i40.6111>
4. Gudiña, IG, Peña, A. Características clínicas e histopatológicas de la cirrosis hepática. V Jornada Científica de la Cátedra Santiago Ramón y Caja [Internet]. 2020;16. Disponible en: <http://www.morfovirtual2020.sld.cu/index.php/morfovirtual/morfovirtual2020/paper/viewFile/375/340>
5. Aguilar Bravo B. Estudio de la plasticidad celular en la enfermedad hepática crónica: Reacción ductular y reprogramación de los hepatocitos [Internet]. [Barcelona]: Universitat de Barcelona. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut; 2022. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10803/689079>

6. Khomich O, Ivanov AV, Bartosch B. Metabolic hallmarks of hepatic stellate cells in liver fibrosis. *Cells* [Internet]. 2019;9(1):24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells9010024>

7. Urushima H, Yuasa H, Matsubara T, Kuroda N, Hara Y, Inoue K, et al. Activation of hepatic stellate cells requires dissociation of E-cadherin-containing adherens junctions with hepatocytes. *Am J Pathol* [Internet]. 2021;191(3):438–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.12.007>

8. Martínez García JL. Esteatosis hepática asociada al ácido retinoico [Internet]. Sant Joan d'Alacant; 2019. Disponible en: <http://hdl.handle.net/11000/6981>

9. Gong L, Wei F, Gonzalez FJ, Li G. Hepatic fibrosis: Targeting peroxisome proliferator-activated receptor alpha from mechanism to medicines. *Hepatology* [Internet]. 2023;78(5):1625–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/HEP.000000000000182>

10. Su S, Tian H, Jia X, Zhu X, Wu J, Zhang Y, et al. Mechanistic insights into the effects of SREBP1c on hepatic stellate cell and liver fibrosis. *J Cell Mol Med* [Internet]. 2020;24(17):10063–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jcmm.15614>

11. Sarem M, Znaidak R, Macías M, Rey R. Las células estrelladas del hígado: su importancia en condiciones normales y patológicas. *Gastroenterología y Hepatología* [Internet]. 2006;29(2):93–101. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-las-celulas-estrelladas-del-higado-13083906>

12. Khanam A, Saleeb PG, Kottlilil S. Pathophysiology and treatment options for hepatic fibrosis: Can it be completely cured? *Cells* [Internet]. 2021;10(5):1097. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells10051097>

13. Sufletețel RT, Melincovici CS, Gheban BA, Toader Z, Miha CM. Hepatic stellate cells - from past till present: morphology, human markers, human cell lines, behavior in normal and liver pathology. *Rom J Morphol Embryol* [Internet]. 2020;61(3):615–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.47162/RJME.61.3.01>

14. Dewidar B, Meyer C, Dooley S, Meindl-Beinker AN. TGF- β in hepatic stellate cell activation and liver fibrogenesis-updated 2019. *Cells* [Internet]. 2019;8(11):1419. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells8111419>

15. Vorobioff JD, Carbonetti GM, Piñero GS. Hipertensión portal. Fisiopatología. Aspectos clínicos. Enciclopedia Cirugía Digestiva [Internet]. 2017; Disponible en: <https://sacd.org.ar/wp-content/uploads/2020/05/ctreintayuno.pdf>
16. Cheng QN, Yang X, Wu JF, Ai WB, Ni YR. Interaction of non-parenchymal hepatocytes in the process of hepatic fibrosis (Review). Mol Med Rep [Internet]. 2021;23(5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2021.12003>
17. Vidal González D, Moreno Madrigal LG, Pérez López KP, Vera Nungaray SA. Ascitis: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Med Int Méx 2022; 38 (6): 1223-1232 [Internet]. 2022;12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24245/mim.v38i6.5111>
18. Buob S, Johnston AN, Webster CRL. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis, and treatment: Portal hypertension. J Vet Intern Med [Internet]. 2011;25(2):169–86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00691.x>
19. Ezhilarasan D. Hepatic stellate cells in the injured liver: Perspectives beyond hepatic fibrosis. J Cell Physiol [Internet]. 2022;237(1):436–49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jcp.30582>
20. Dukić M, Radonjić T, Jovanović I, Zdravković M, Todorović Z, Krašnik N, et al. Alcohol, inflammation, and Microbiota in alcoholic liver disease. Int J Mol Sci [Internet]. 2023;24(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24043735>
21. Zisser A, Ipsen DH, Tveden Nyborg P. Hepatic stellate cell activation and inactivation in NASH-fibrosis-roles as putative treatment targets? Biomedicines [Internet]. 2021;9(4):365. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines9040365>
22. Zhu B, Lin N, Zhang M, Zhu Y, Cheng H, Chen S, et al. Activated hepatic stellate cells promote angiogenesis via interleukin-8 in hepatocellular carcinoma. J Transl Med [Internet]. 2015;13(1):365. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-015-0730-7>
23. Lin JZ, Meng LL, Li YZ, Chen SX, Xu JL, Tang YJ, et al. Importance of activated hepatic stellate cells and angiopoietin-1 in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma. Mol Med Rep [Internet]. 2016;14(2):1721–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2016.5418>

24. Yin C, Evason KJ, Asahina K, Stainier DYR. Hepatic stellate cells in liver development, regeneration, and cancer. *J Clin Invest* [Internet]. 2013;123(5):1902–10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI66369>
25. Nakamura T, Mizuno S. The discovery of hepatocyte growth factor (HGF) and its significance for cell biology, life sciences and clinical medicine. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* [Internet]. 2010;86(6):588–610. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2183/pjab.86.588>
26. Cienfuegos JA, Rotellar F, Baixauli J, Martínez-Regueira F, Pardo F, Hernández-Lizoáin JL. Regeneración hepática; el secreto mejor guardado: Una forma de respuesta al daño tisular. *Revista Española Enfermedades Digestivas* [Internet]. 2014;106(3):171–94. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082014000300004&script=sci_arttext&tlng=es
27. Berumen J, Baglieri J, Kisseleva T, Mekeel K. Liver fibrosis: Pathophysiology and clinical implications. *WIREs Mech Dis* [Internet]. 2021;13(1):e1499. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/wsbm.1499>
28. Örmeci N. Endothelins and liver cirrhosis. *Portal Hypertension & Cirrhosis* [Internet]. 2022;1(1):66–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/poh2.17>
29. McMillin M, Grant S, Frampton G, Petrescu AD, Williams E, Jefferson B, et al. The TGFβ1 receptor antagonist GW788388 reduces JNK activation and protects against acetaminophen hepatotoxicity in mice. *Toxicol Sci* [Internet]. 2019;170(2):549–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfz122>
30. Lancaster LH, de Andrade JA, Zibrak JD, Padilla ML, Albera C, Nathan SD, et al. Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2017;26(146):170057. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0057-2017>
31. Sangro B, Ruíz J, Qian C, Prieto J. Terapia génica de las enfermedades hepáticas. *Gastroenterología y Hepatología* [Internet]. 2000;23(8):394–402. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-terapia-genica-las-enfermedades-hepaticas-12597>

32. Gharbia S, Nazarie S-R, Dinescu S, Balta C, Herman H, Peteu VE, et al. Adipose-derived stem cells (ADSCs) supplemented with hepatocyte growth factor (HGF) attenuate hepatic stellate cell activation and liver fibrosis by inhibiting the TGF- β /Smad signaling pathway in chemical-induced liver fibrosis associated with diabetes. *Cells* [Internet]. 2022;11(21):3338. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells11213338>

8. AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a mi tutor Víctor por su dedicación, constante disponibilidad e implicación conmigo, además de su cercanía y amabilidad. Sin él este Trabajo no hubiera sido posible.

También quiero agradecerse a mi familia y a mis amigas de la carrera Lara, Sara y Virginia. Me habéis enseñado lo importante que es la constancia y me habéis acompañado durante estos 6 años con un amor incondicional. Gracias a vosotros soy lo que soy a día de hoy. Ojalá fueseis eternos.