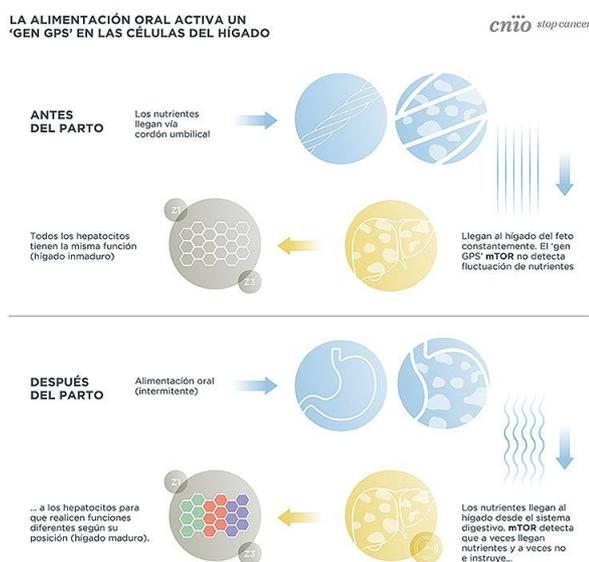


Este 'gen GPS' completa el desarrollo del hígado después del nacimiento

Las células del hígado adquieren tras el parto funciones distintas según su posición espacial. Esta especialización se produce al empezar la ingesta oral de alimentos, que es intermitente. La alternancia de periodos con y sin nutrientes activa el gen mTOR, lo que culmina la maduración del órgano.

SINC

18/3/2024 11:00 CEST



Infografía sobre cómo la alimentación oral activa un 'gen GPS' en las células del hígado. / underbau | CNIO. Y a la derecha, Alejo Efeyan, jefe del Grupo de Metabolismo y Señalización Celular del CNIO, en su laboratorio. / Laura M. Lombardía, CNIO.

En los mamíferos, el **hígado** detecta la demanda energética del organismo en cada momento y moviliza las reservas de nutrientes para satisfacerla. Es una función vital que se subdivide en múltiples tareas: desde liberar **glucosa** a la sangre cuando la **hormona insulina** alerta de la necesidad de energía, hasta sintetizar grasas o proteínas indispensables.

Estas tareas recaen en las células hepáticas, los **hepatocitos**, que se ocupan de unas u otras según su posición espacial en el hígado. Científicos del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)

han descubierto que el gen mTOR es el responsable de organizar el mapa de posición de dichas células.

Los investigadores han descubierto que el gen mTOR es el responsable de organizar el mapa de posición de los hepatocitos

De la misma forma, han observado que lo que desencadena la especialización de los hepatocitos es la alimentación tras el nacimiento. La diferencia viene marcada por cómo llegan los nutrientes al organismo antes y después del parto: de forma ininterrumpida por el cordón umbilical en un caso, o de manera intermitente –al comer– en otro.

La alternancia de periodos con y sin nutrientes disponibles activa el gen mTOR y hace que se especialicen los hepatocitos, lo que completa la maduración del hígado. El estudio, dirigido por **Alejo Efeyan**, jefe del Grupo de Metabolismo y Señalización Celular del CNIO, se publica en *Nature Communications*.

“El gen mTOR funciona como un GPS, que le dice a cada célula del hígado lo que tiene que hacer según el lugar que ocupa”, explica **Ana Belén Plata Gómez**, primera autora. “Así, mTOR actuaría como un director de orquesta en el hígado, organizando en secciones los distintos componentes musicales para que suene una melodía coordinada de funciones metabólicas”.

Una posición precisa en un hexágono

Los hepatocitos se disponen en el hígado formando diminutos hexágonos tridimensionales de unas 15 capas concéntricas de células. La posición que ocupa aquí es lo que determina su función.

“El orden de los hepatocitos ya queda establecido cuando se forma el hígado en el útero, pero en ese momento, antes del parto, todas las células hepáticas hacen lo mismo porque el suministro de nutrientes vía cordón umbilical es constante”, explica Efeyan. “Solo tras el nacimiento, cuando comienza la ingesta oral, que es intermitente, empiezan a

producirse fluctuaciones en ese suministro".

Ahí ya tiene sentido coordinar las necesidades del organismo con los recursos que van llegando, y también que se inicie la distribución espacial de tareas.

Los hepatocitos se disponen en el hígado formando diminutos hexágonos tridimensionales de unas 15 capas concéntricas de células. La posición que ocupa aquí es lo que determina su función

Esta distribución no es al azar: "Los hepatocitos que reciben la comida, por ejemplo, realizan las funciones que requieren más energía, como producir glucosa, y algunas grasas y aminoácidos. Pero todos están muy coordinados y sus funciones son en muchos casos complementarias, como en la línea de producción de una fábrica", aclara Efeyan.

Las consecuencias del sedentarismo

El hallazgo ha sido fruto de otra investigación. El grupo estudiaba la maduración del hígado para observar las consecuencias del sedentarismo y la sobrealimentación de la sociedad actual, con los que el organismo recibe constantemente nutrientes y produce mucha insulina.

Para reproducir esa situación, crearon modelos animales modificados genéticamente para que los hepatocitos detectaran niveles de nutrientes y hormonas (insulina) permanentemente elevados. Y observaron que, tras el parto y ya con la alimentación oral intermitente, los hígados de esos animales nunca llegaban a diversificar las tareas de los hepatocitos. Se quedaban en un estado funcionalmente inmaduro.

Plata Gómez entendió entonces que esto era debido a su incapacidad para detectar la fluctuación de nutrientes e insulina.

Comparación con la alimentación parenteral

La modificación genética en los animales modelo se había realizado en genes coordinados por el gen mTOR. Se sabía ya que este gen interviene en muchas funciones relacionadas con el gasto energético, y que se activa tanto con la comida como con las hormonas.

“ El gen mTOR funciona como un GPS, que le dice a cada célula del hígado lo que tiene que hacer según el lugar que ocupa ”
Ana Belén Plata Gómez (CNIO)

“Al tocar mTOR la diferenciación espacial de esos hepatocitos se pierde”, señala Plata Gómez. Esto les dio la pista: mTOR informa a cada célula del hígado de su función según el lugar que ocupa.

El equipo quiso validar hasta qué punto este resultado tiene un correlato en la vida real, más allá del contexto de la manipulación genética. Pudieron hacerlo gracias a la colaboración con un grupo de la Universidad de Sant Louis (EE UU) que investiga la alimentación parenteral [en la que se suministran nutrientes directamente en vena de una manera constante] en cerdos neonatos.

Como consecuencia, los investigadores españoles comprobaron que en los hígados de estos animales tampoco están divididas las funciones espaciales.

Referencia:

Plata-Gómez, et al.: “Hepatic nutrient and hormone signaling to mTORC1 instructs the postnatal metabolic zonation of the liver”. *Nature Communications*, 2024.

Derechos: **Creative Commons**.

TAGS HÍGADO | HEPATOCITOS | GENES |

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)