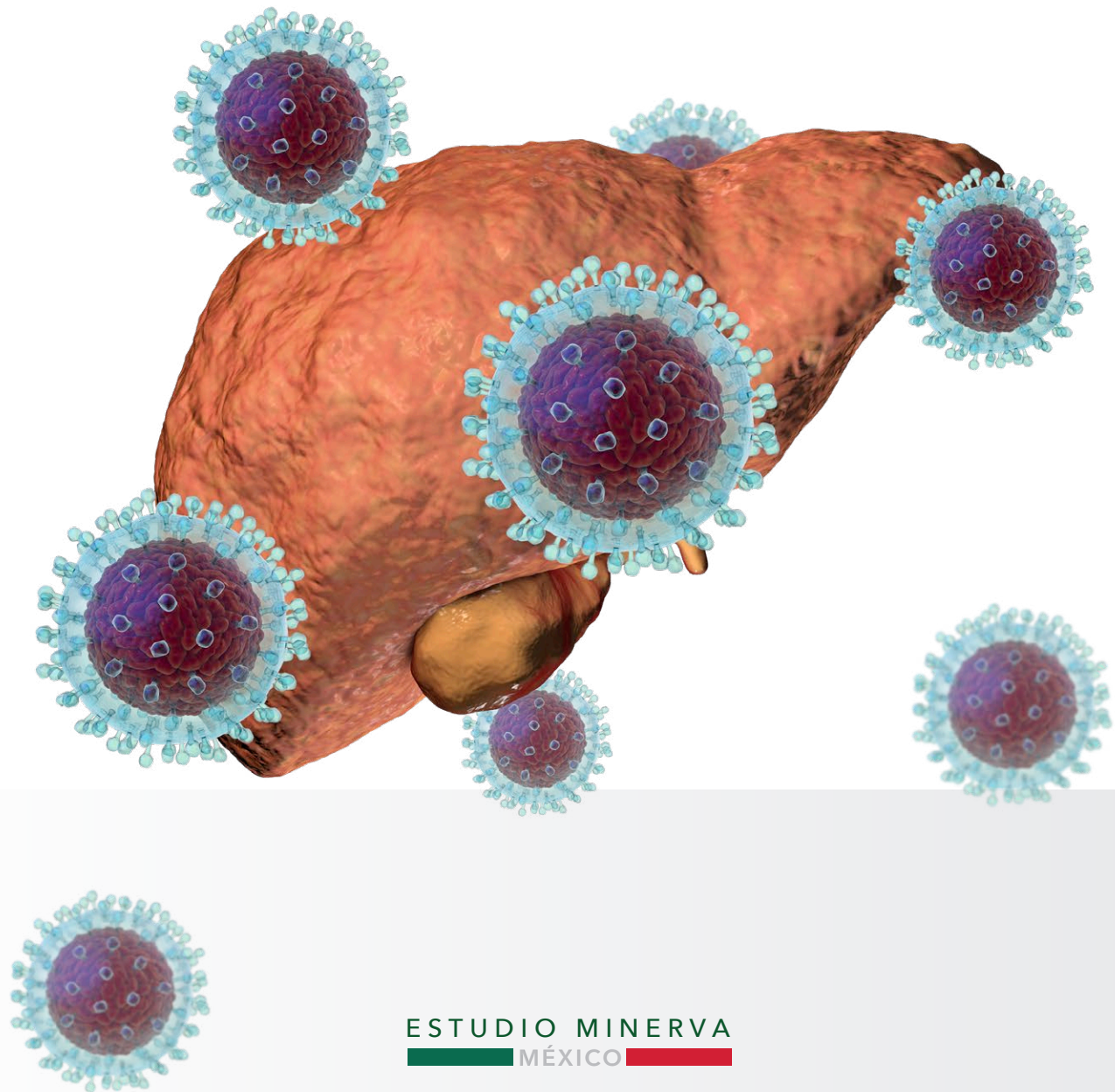


Pirfenidona de liberación prolongada restaura la expresión de miRNAs y la metilación de islas CpG en pacientes con hepatitis C con respuesta viral sostenida y fibrosis hepática residual



ESTUDIO MINERVA
MÉXICO

Resumen de la plática presentada por la Dra. Eira Cerda-Reyes, dentro del programa académico del XIX Congreso Nacional de Hepatología 2024.

Eira Cerda-Reyes¹

Ricardo de la Rosa-Bibiano^{2,3}

Ana Sandoval-Rodriguez²

Rebeca Rosas-Campos²

Rebeca Escutia-Gutiérrez²

Ángel Vázquez-Esqueda²

Stefanny Cornejo-Hernández¹

Alejandro Gutiérrez-Átemis¹

Salvador Amezquita-Pérez¹

Gildardo Agustín Garrido-Sánchez¹

Adriana Martínez-Cuatzil

Jorge Luis Poo⁴

Juan Ramón-Aguilar^{1,4}

Juan Armendáriz-Borunda^{*,2,5}

¹Sección de Gastroenterología, Hospital Central Militar. 11200 Ciudad de México, México.

²Instituto de Biología Molecular en Medicina y Terapia Génica, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

³Doctorado en Ciencias en Biología Molecular en Medicina.

⁴Grupo Mexicano para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas, Tlalpan 14210, Ciudad de México, México.

⁵Tecnológico de Monterrey, EMCS. 45138 Zapopan, México.

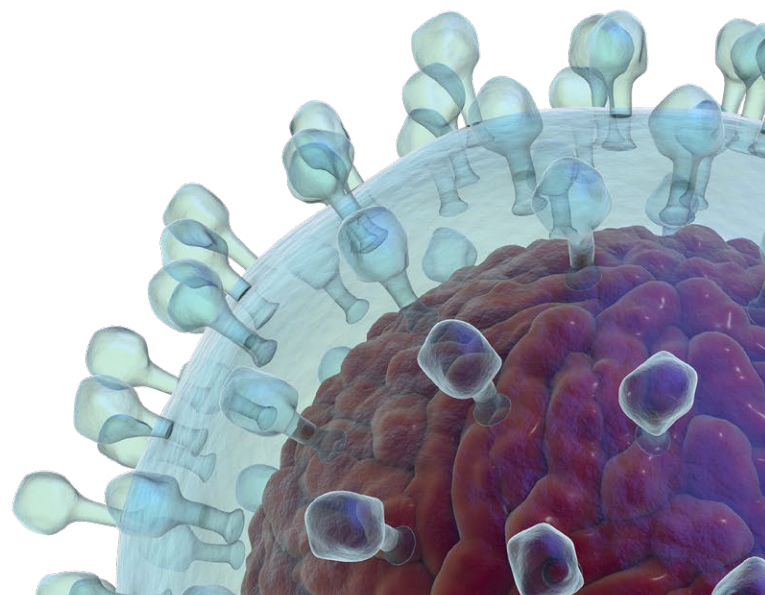
Introducción

La hepatitis C es una infección viral causada por el virus de la hepatitis C (VHC). Esta condición puede inducir inflamación crónica del hígado y causar complicaciones graves como cirrosis y cáncer hepático.

Los antivirales de acción directa (AAD) son una clase relativamente nueva de medicamentos altamente efectivos contra la hepatitis C. Actúan inhibiendo directamente la replicación del virus en varias etapas de su ciclo de vida. Los AAD han revolucionado el tratamiento de la hepatitis C porque son más efectivos y generalmente mejor tolerados que los tratamientos anteriores basados en interferón.

Existen, sin embargo, situaciones en las que a pesar de una respuesta viral sostenida (RVS), el daño hepático provocado por el virus conduce a fibrosis hepática crónica. La fibrosis residual puede persistir incluso después de que el virus ha sido eliminado del cuerpo con el tratamiento antiviral.

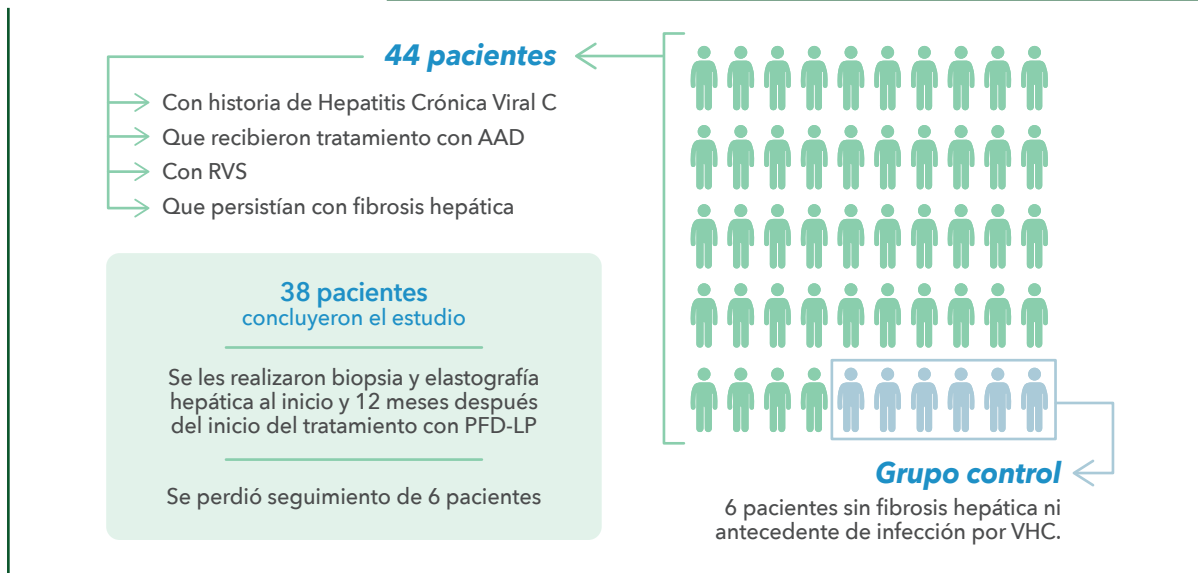
Pirfenidona es un fármaco antifibrótico con efectos sobre diversas citocinas, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), que desempeña un papel crucial en la fibrosis hepática y otras enfermedades fibrosantes.



ESTUDIO MINERVA

En este estudio se utilizó **Pirfenidona de liberación prolongada (PFD-LP)**, para el manejo de la fibrosis hepática residual en pacientes con VHC tratados con AAD y RVS. Se evaluaron además las modificaciones epigenéticas inducidas por PFD-LP, para conocer si dichas modificaciones explican la evolución de la fibrosis hepática en estos pacientes, para lo cual se analizaron la metilación de islas CpG y expresión de miRNAs antes y después del tratamiento con PFD-LP durante 12 meses.

Población en estudio



La metilación del ADN es un proceso epigenético fundamental que consiste en la adición de grupos metilo (-CH₃) a las bases nitrogenadas del ADN, específicamente a la citosina precediendo a una guanina (islas CpG). La metilación en regiones reguladoras de un gen se asocia a la inhibición de la transcripción y en consecuencia la pérdida de la expresión del gen.

La expresión de miRNA (microRNA) es otro aspecto importante de la epigenética. Los miRNAs son moléculas de RNA pequeñas que se unen a secuencias específicas de RNA mensajero, esta unión puede llevar a la inhibición de la traducción de los genes blanco.

Tratamiento

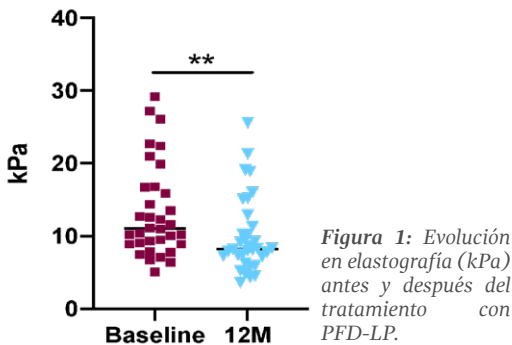
Pirfenidona LP 1200 mg/día, durante 12 meses, adicional al manejo estándar de acuerdo a guías clínicas nacionales y/o internacionales.

	Basal	12 M	Valor p
Etapa de fibrosis			
0 (%)	0 (0%)	3 (7.89%)	0.190
1 (%)	1 (2.6%)	4 (10.5%)	
2 (%)	8 (21.05%)	6 (15.7%)	
3 (%)	15 (39.47%)	10 (26.32%)	
4 (%)	14 (36.84%)	15 (39.47%)	
Peso	68.32±15.13	68.30±13.46	0.978
IMC	27.87±4.58	27.94±4.46	0.825
Hemoglobina	14.32±1.739	13.87±2.203	0.028
Leucocitos	4.981±1.894	5.058±1.943	0.765
Plaquetas	139.9±79.13	150.0±88.09	0.205
Glucosa	115.7±84.10	106.7±47.90	0.551
Creatinina	0.962±1.344	0.954±1.226	0.716
Bilirrubina	1.18±0.98	0.81±0.059	0.034
Albúmina	3.853±0.5469	3.908±0.5633	0.557
ALT	29.57±15.67	29.81±16.04	0.983
AST	38.44±12.42	34.94±13.01	0.025
INR	1.16±0.16	1.083±0.15	0.003
Fosfatasa alcalina	139.3±69.01	117.6±50.95	0.034
APRI	0.95±0.60	0.77±0.51	0.004

Tabla 1: Características antropométricas y bioquímicas.

Resultados

38 pacientes completaron el tratamiento. El 28.94% de los pacientes disminuyó, al menos, 1 grado de fibrosis por biopsia hepática y el 44.73% experimentó una mejoría en la rigidez hepática medida por elastografía (13.38 ± 6.20 vs 9.76 ± 4.17 , $p=0.001$). Tabla 2 y Fig.1.



	Biopsia		Elastografía	
	Muestra	Porcentaje	Muestra	Porcentaje
Estables	22	57.89 %	17	44.73 %
Empeoraron	5	13.16 %	4	10.52 %
Mejoraron	11	28.94 %	17	44.73 %

Tabla 2: Evolución de la fibrosis hepática según estadificación de la biopsia y elastografía transitoria (n=38).

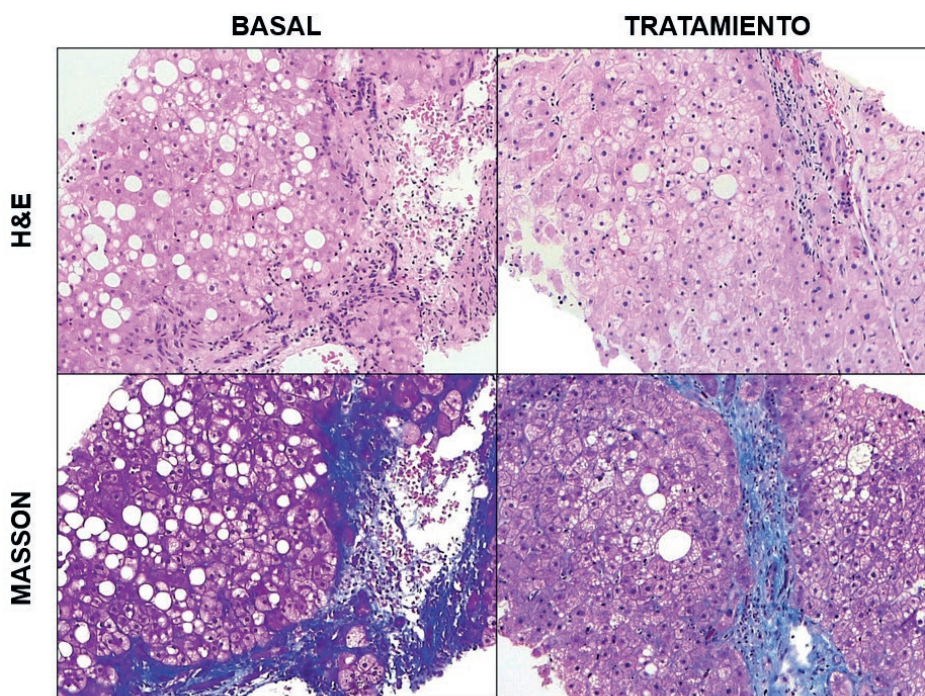


Figura 2: Biopsia hepática de pacientes antes y después del tratamiento, en los que se observa una disminución de la esteatosis hepática y disminución del grosor de los septos de tejido fibroconectivo y del infiltrado inflamatorio septal.

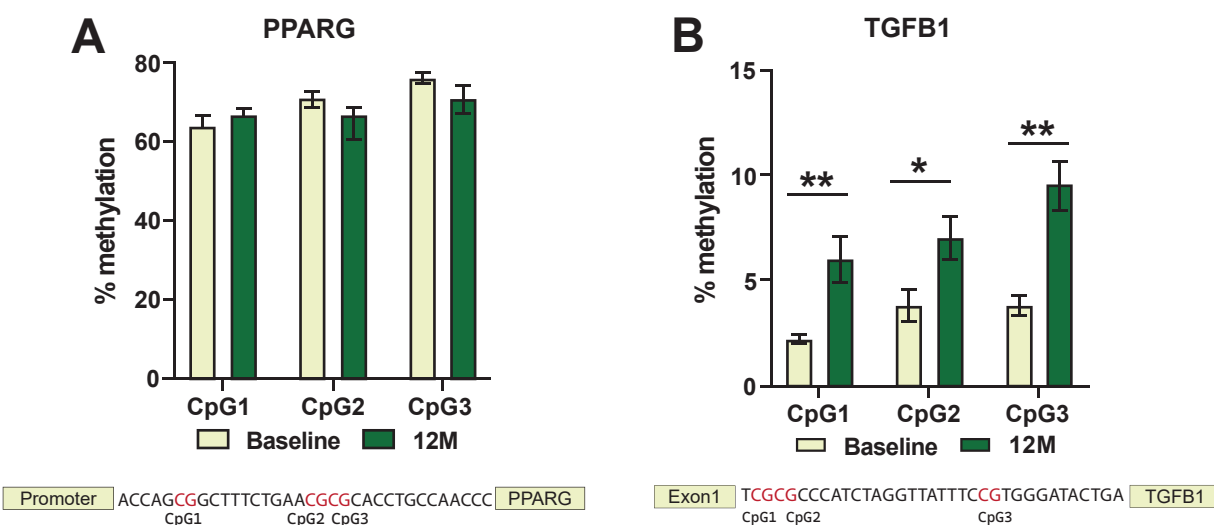


Figura 3: Metilación de DNA.

La Figura 3A muestra que la metilación en CpG2 y CpG3 de PPARG después del tratamiento con PFD-LP tiende a disminuir. Esta tendencia a la hipometilación favorece su expresión (efectos antifibróticos).

El PPAR (Receptor Activado por Proliferadores de Peroxisomas) es un factor de transcripción que desempeña un papel crucial en la regulación de varios procesos fisiológicos, incluida la homeostasis lipídica y la respuesta inflamatoria. Se ha observado que los agonistas de PPAR γ , pueden tener efectos beneficiosos en la fibrosis hepática. Esto se debe a su capacidad para reducir la inflamación, promover la apoptosis de células hepáticas activadas y modular la expresión de genes involucrados en la síntesis de colágeno y la fibrogenesis.

En la Figura 3B se muestra que el gen de TGF- β 1, citocina profibrogénica por excelencia, aumentó su metilación en las 3 islas CpG analizadas después del tratamiento con PFD-LP. Esto se asocia a una disminución en la expresión de TGF- β 1.

El factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) es una proteína que desempeña un papel central en la regulación de diversos procesos celulares, incluyendo la proliferación celular, la diferenciación, la apoptosis y la respuesta inmune. En el contexto de la fibrosis, TGF- β juega un papel crucial como mediador principal de la acumulación de matriz extracelular (MEC) y la formación de tejido cicatricial en varios órganos. Cuando hay daño crónico o inflamación persistente en el hígado (por ejemplo, debido a la infección viral, alcoholismo crónico, enfermedades autoinmunes u otras causas), se activa la vía del TGF- β , esta activación conduce a la estimulación de las células hepáticas (principalmente los miofibroblastos hepáticos y las células estelares hepáticas) para producir grandes cantidades de colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular, lo que resulta en la formación de tejido cicatricial o fibrosis hepática.

Por primera vez un estudio reporta las modificaciones en metilación de islas CpG después del tratamiento con PFD-LP.

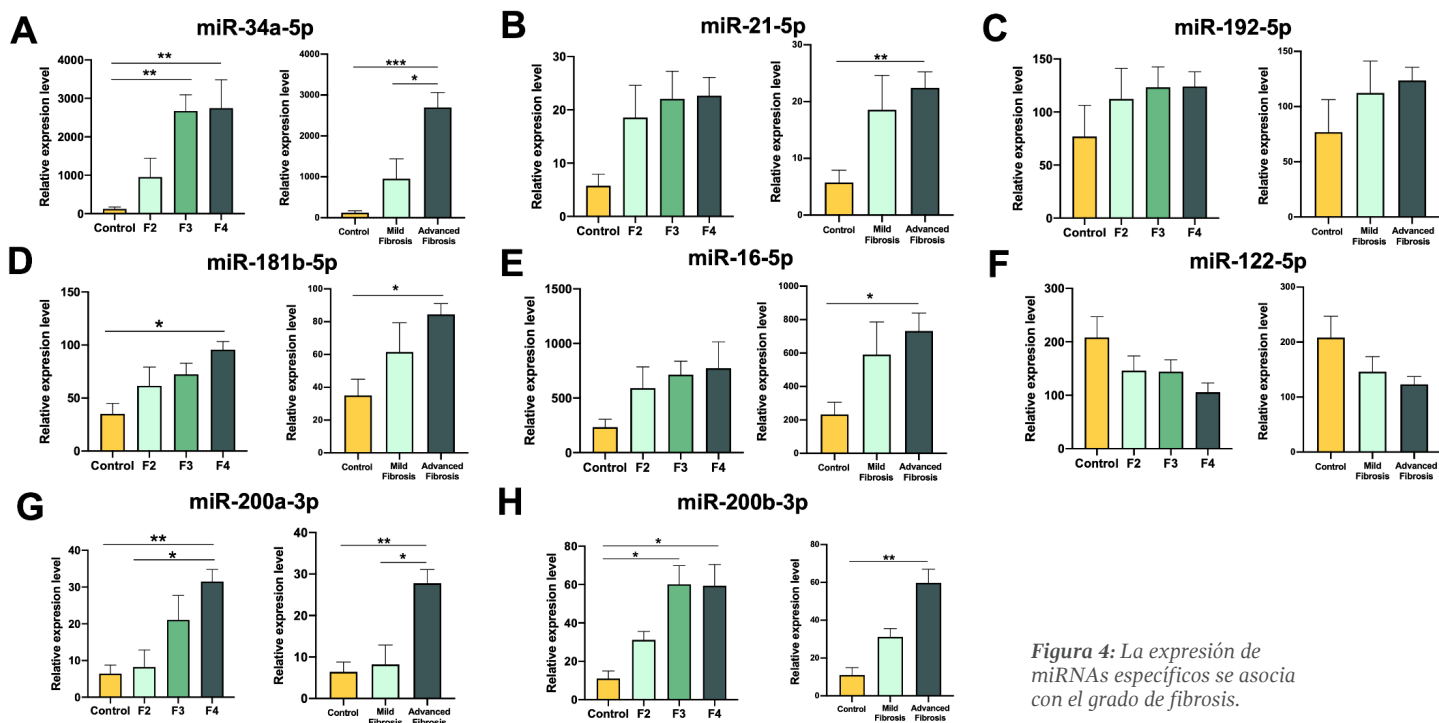


Figura 4: La expresión de miRNAs específicos se asocia con el grado de fibrosis.

En cuanto a los miRNAs se encontró un aumento basal significativo de miR-34a, miR-21, miR-16, miR-181b, miR-192 y miR-200b proporcional a la etapa de fibrosis con respecto a los controles sin fibrosis. Estos miRNAs han sido descritos como profibrogénicos. Por el contrario, se observó una tendencia a la disminución de miR-122 en los pacientes con fibrosis. Fig.4

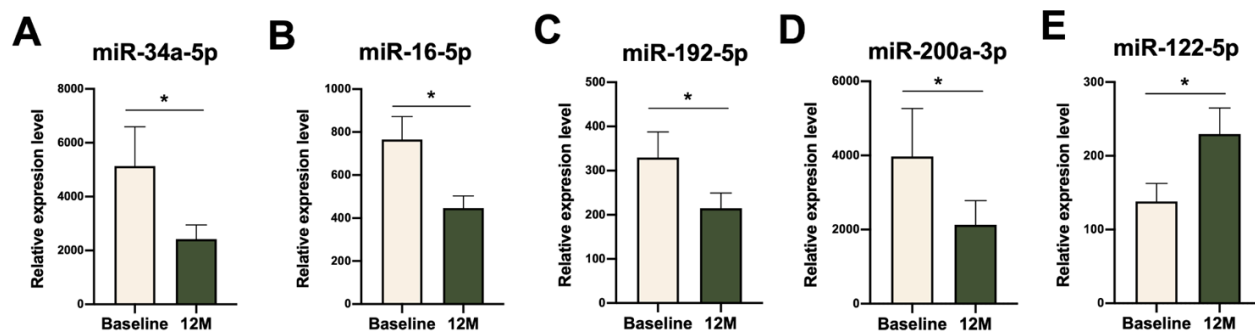
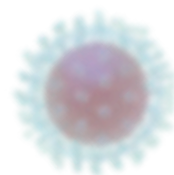


Figura 5: Expresión de los miRNAs alterados por la fibrosis y resultado del tratamiento con PFD-LP

Después del tratamiento de 12 meses con PFD-LP, se observó que la expresión de los miRNAs profibrogénicos (miR34a, miR-16, miR-192 y miR-200a), disminuyó. Por el contrario, se observó un aumento de miR-122 (antifibrogénico). Fig.5

Conclusiones

- El tratamiento a 12 meses con PFD-LP redujo, al menos, 1 grado de fibrosis en el 28.94% de los pacientes de acuerdo con la biopsia hepática y 44.73% de acuerdo con la elastografía.
- Se observó una disminución significativa en los niveles de bilirrubina, INR, fosfatasa alcalina y APRI score, después del tratamiento con PFD-LP.
- El efecto antifibrótico inducido por PFD-LP se asocia con reducciones en la expresión relativa de miR-34a, miR-16, miR-192 y miR-200a, hipometilación de PPARG e hipermetilación de TGFB.
- Estos hallazgos sugieren que PFD-LP podría estar ejerciendo sus efectos terapéuticos en pacientes con fibrosis hepática residual al modular la expresión de miRNAs y la metilación de islas CpGs específicas.



CELL PHARMA

