

Barcelona/Madrid, martes 14 de mayo de 2019

## Hallan una posible nueva diana para el tratamiento de la toxicidad provocada por paracetamol

- Científicos del Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona apuntan a la proteína de la mitocondria STARD1, cuya reducción podría contrarrestar el daño hepático
- En España la toxicidad hepática por paracetamol es la causa más común la hepatotoxicidad por fármacos y el principal motivo de fallo hepático fulminante



Pastillas de paracetamol. / Foto: Pixabay

Un estudio realizado por investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona ha descrito un nuevo agente mediador en la toxicidad hepática inducida por el paracetamol, uno de los fármacos analgésicos más consumidos del mundo. La investigación, publicada en la revista *Gastroenterology*, concede un papel determinante a la proteína mitocondrial STARD1 a la hora de desencadenar los efectos negativos del fármaco. Esta proteína podría ser una nueva diana para el tratamiento de la toxicidad provocada por paracetamol.

El estudio, con la investigadora Sandra Torres como primera firmante y coordinado por las investigadoras Carmen García Ruiz y Jose C. Fernández-Checa, describe cómo la inhibición de los mecanismos que permiten la producción de STARD1 evita el estrés celular que conduce al daño hepático.

“La STARD1 es una proteína que transporta el colesterol a la membrana de la mitocondria e inhibe el transporte de glutatión, un antioxidante de las células”, explica la investigadora Sandra Torres. “La proteína es determinante en la acumulación de colesterol en la membrana interna de la mitocondria, lo que limita su defensa antioxidante”, añade.

## Combinación del paracetamol con un fármaco antiepiléptico

Para el estudio, los investigadores han experimentado por primera vez la combinación de ácido valproico, un antiepiléptico, con el paracetamol, un analgésico, que es seguro en dosis terapéuticas, pero del que existe un consumo creciente.

Los científicos han escogido estos fármacos en base a los casos registrados de hepatotoxicidad por paracetamol en pacientes epilépticos bajo terapia con ácido valproico. Si bien existen publicaciones que relacionan estos casos con el consumo combinado de paracetamol con ácido valproico, no se había comprobado ese vínculo a nivel experimental así como los posibles mecanismos implicados.

El experimento se ha realizado con grupos de ratones, algunos de ellos modificados genéticamente, y que recibían paracetamol o bien paracetamol con ácido valproico. Algunos recibían el tratamiento en ayunas. La hepatotoxicidad del paracetamol inducida por el pretratamiento con ácido valproico era similar a la observada en ratones que recibieron solo paracetamol en ayunas, y en ambos casos se acompañaba de la inducción de STARD1.

En ambos casos, la hepatotoxicidad por paracetamol, ya sea en combinación con ácido valproico como en ayunas, descendía notablemente en ratones genéticamente modificados a los que la proteína STARD1 ha sido *delecionada* (una modificación genética que permite suprimirla) específicamente en hepatocitos.

La investigación apunta a la proteína STARD1 como una nueva diana terapéutica en la hepatotoxicidad por paracetamol, ya sea por sí solo o en combinación con otros fármacos. Su acción también se complementa con otras proteínas mitocondriales, SAB y JNK, que interfieren en el estrés celular y la hepatotoxicidad.

## Otras aplicaciones para las enfermedades crónicas

Los científicos especulan que la población de pacientes que padecen la enfermedad del hígado graso, prevalente en personas que sufren obesidad o diabetes de tipo 2, entre otras, podría ser más sensible a la acción tóxica del paracetamol. De esta manera, “una mayor inducción de STARD1 en estos pacientes puede ser un motivo de hipersensibilidad al paracetamol y podría constituir una nueva línea de investigación”, explica José Fernández-Checa, uno de los codirectores de la publicación.

Otro aspecto destacable del proyecto para analizar la implicación de los hallazgos anteriores a humanos es la realización de otro experimento en ratones con un hígado humanizado. Para ello, han trasplantado a ratones FRGN inmunosuprimidos hepatocitos de hígado humano, los cuales han mostrado también una susceptibilidad a la combinación entre paracetamol y ácido valproico.

La siguiente fase en el laboratorio será contemplar la actuación conjunta de las otras dos proteínas mitocondriales SAB y JNK junto a STARD1 para comprobar los mecanismos de acción.

Torres S, Baulies A, Insausti-Urkiá N, Alarcón-Vila C, Fucho R, Solsona-Vilarrasa E, Núñez S, Robles D, Ribas V, Wakefield L, Grompe M, Lucena MI, Andrade RJ, Win S, Aung TA, Kaplowitz N, García-Ruiz C, Fernández-Checa JC, *Endoplasmic Reticulum Stress-induced Upregulation of STARD1 Promotes Acetaminophen-induced Acute Liver Failure. Gastroenterology*. DOI: [10.1053/j.gastro.2019.04.023](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.023)

**Sabela Rey Cao / CSIC Comunicación**