

La resistencia a la insulina se define como un aumento en la cantidad de insulina necesaria para conseguir la homeostasis de glucosa. Una de las complicaciones más comunes de la resistencia a la insulina es el defecto en la reparación de herida. El sustrato 2 del receptor de la insulina (IRS2) es un mediador clave para la señalización de insulina en hígado que actúa de puente entre los receptores de la insulina y del factor de crecimiento insulínico (IGF-1) y sus cascadas de señalización. Tanto la resistencia a la insulina como cambios en los niveles de expresión de IRS2 han sido asociados con el desarrollo y la progresión de enfermedades hepáticas graves. El daño hepático crónico generado por algunos factores derivados de la resistencia a la insulina ha sido establecido como determinante en la patofisiología de las enfermedades hepáticas. Sin embargo, sigue siendo una incógnita cómo el daño hepático generado por la resistencia a la insulina escapa de la extraordinaria capacidad de regeneración del hígado.

Durante el daño hepático crónico, la reparación epitelial está mediada por las células progenitoras hepáticas (CPH) que se expanden y diferencian hasta hepatocitos o células biliares rodeadas de un nicho estromal formado por un conjunto de células estrelladas hepáticas (CEH), células inflamatorias, componentes de la matriz extracelular (ECM) y factores de crecimiento. El factor de crecimiento de fibroblastos 7 (FGF7), expresado por las CEH, resulta crítico para la respuesta de las CPH y para la regeneración hepática. Durante el daño hepático crónico las CEH se activan transdiferenciándose desde células quiescentes a células fibrogénicas (CEHa) denominadas miofibroblastos que depositan ECM para reemplazar el tejido dañado. Para alcanzar una correcta regeneración hepática se requiere la resolución de la activación (“reversión fibrogénica”) de las CEH.

Empleando el modelo de ratón *Irs2*^{-/-} durante el daño hepático crónico con la dieta DDC 0.1% y los modelos *in vitro* humanos de CPH (HepaRG) y de CEH (CEH primarias y la línea celular LX-2), los resultados de este trabajo demuestran que la señalización de insulina-IRS2 es necesaria para la epitelización dirigida por la comunicación paracrina a través de FGF7 en el nicho de CPH. Por un lado, IRS2 es necesario en la población de CEH para permitir su supervivencia durante la reversión fibrogénica, un proceso que según nuestros resultados induce un aumento en la expresión de FGF7. Nuestros datos descubren un potencial mecanismo de regulación mediante el que IRS2 induce la expresión de FGF7 en CEH a través de la remodelación en la ECM mediada por NRF2 y el integrante de la ECM SERPINE1 durante las etapas tempranas de la reversión fibrogénica. El eje NRF2-SERPINE1 ha sido descrito anteriormente en fibroblastos de piel como esencial para la reepitelización de herida. NRF2 es el principal factor de transcripción de respuesta frente al estrés oxidativo (ruta canónica). En hepatocitos, la activación de NRF2 también puede inducirse a través de una ruta no canónica mediada por la proteína cargo de la autofagia P62. A pesar de que nuestros datos descubren a P62 como capaz de inducir la actividad de NRF2 en CPH, también demuestran que IRS2 activa a NRF2 en CPH y en CEH de manera independiente a la ruta no canónica mediada por P62. Por otro lado, demostramos que la señalización de insulina-IRS2, por promover la producción de FGF7, permite un novedoso bucle de inducción positiva mediante el que la respuesta a FGF7 en CPH promueve la expresión de su receptor, *FGFR2b*, favoreciendo su propia sensibilidad y sosteniendo la reparación epitelial.

Futuras estrategias para potenciar en hígado la actividad de NRF2 y la señalización de FGF7 podrían servir para mejorar el pronóstico de los pacientes con resistencia a la insulina, diabetes o enfermedad metabólica por promover la reparación epitelial en hígado y reducir su riesgo de desarrollar patologías hepáticas graves con elevada tasa de mortalidad.