

# Estrategias para inhibir a HMGB1 liberado durante la sepsis

Raúl Josué Rivera-Pérez,\* María de la Luz Sevilla-González,\* José Javier Flores-Estrada\*

## RESUMEN

La proteína HMGB1 (*high mobility group box 1*) fue descubierta como una proteína cromosómica no histónica participando en varios eventos relacionados con la actividad del ADN y en la transcripción génica. Más adelante se descubrió que HMGB1 es como mediador de fase tardía de la respuesta inflamatoria y se han identificado varios receptores que regulan su actividad extracelular en múltiples procesos celulares. La localización intracelular y extracelular de HMGB1 juega papeles significativamente diferentes en la inflamación, lesiones y cáncer. En la sepsis, HMGB1 es liberada tardíamente como un patrón molecular asociado a un daño celular (DAMP) y como un regulador de la autofagia durante la respuesta inmune. Numerosas estrategias para inhibir su liberación y actividad han sido estudiadas. Aquí revisamos brevemente algunas evidencias sobre su función y su posible uso como un blanco potencial terapéutico en enfermedades inflamatorias como la sepsis.

**Palabras clave.** HMGB1, sepsis, respuesta inflamatoria, DAMP.

## ABSTRACT

HMGB1 (*high mobility group box 1*) was discovered as a non-histone chromosomal protein involved in several events related to DNA activity and gene transcription. It was later discovered that HMGB1 is a late phase mediator of the inflammatory response and several receptors have been identified that regulate its extracellular activity in multiple cellular processes. The intracellular and extracellular localization of HMGB1 plays significantly different roles in inflammation, injury, and cancer. In sepsis, HMGB1 is released late as a molecular pattern associated with cell damage (DAMP) and as a regulator of autophagy during the immune response. Numerous strategies to inhibit its release and activity have been studied. Here, we briefly review some evidence on its role and potential use as a potential therapeutic target in inflammatory diseases such as sepsis.

**Key words.** HMGB1, sepsis, inflammatory response, DAMP.

## INTRODUCCIÓN

La sepsis severa representa un problema clínico importante y es la principal causa de muerte en pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos en todo el mundo,<sup>1</sup> con una tasa de mortalidad global de 30% en Estados Unidos y

en México.<sup>2</sup> Este problema puede resultar por una excesiva respuesta inflamatoria sistémica y letal para el paciente, a menudo causada por infección bacteriana de tipo Gram-negativa.<sup>3</sup> Los lipopolisacáridos (LPS) de estas bacterias inducen la secreción y liberación de múltiples citosinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ ,<sup>4</sup> IL-1 $\beta$ ,<sup>5</sup> IFN- $\gamma$ <sup>6</sup> y HMGB1.<sup>7</sup>

\* Unidad de Investigación en Inmunidad e Inflamación, Hospital Juárez de México.

\*\* Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional.



En las primeras horas después de la infección se producen citosinas de fase temprana (TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ). Sin embargo, después de tres a cuatro horas estas citosinas circulantes son revertidas a niveles basales,<sup>3</sup> por lo que proporciona un estrecho margen de tiempo terapéutico para la intervención clínica. Por lo que se propone investigar a otros mediadores proinflamatorios de fase tardía como posibles blancos terapéuticos en las enfermedades severas de tipo inflamatorias. En condiciones fisiológicas o células en reposo, HMGB1 reside en el núcleo y funciona como una chaperona de ADN para regular la estructura cromosómica y la biología del ADN.<sup>8</sup> Cuando es secretado activamente por células inmunitarias o se libera pasivamente a partir de células necróticas, HMGB1 funciona como un DAMP regulando la respuesta inmune innata.<sup>7</sup> HMGB1 es una de las citoquinas de fase tardía detectada en la circulación ocho horas después del inicio de endotoxemia letal y sepsis, aumentando posteriormente a niveles de meseta de 16 a 32 h.<sup>7</sup> Además, en varios tejidos los niveles de ARNm de HMGB1 son incrementados (por ejemplo, músculo, hígado y pulmón). Sugiriendo que HMGB1 puede ser un marcador diagnóstico de la severidad en sepsis y un blanco terapéutico con el fin de atenuar la actividad de HMGB1 en esta patología.

### ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE HMGB1 NUCLEAR

HMGB1 es uno de los miembros más abundantes de la familia de HMGB (HMGB1, HMGB2, HMGB3 y HMGB4) conteniendo alrededor de 106 moléculas por célula. Es una proteína evolutivamente conservada, y se originó hace aproximadamente 525 millones de años.<sup>9</sup> El homólogo de HMGB1 de mamífero se ha identificado en levaduras, equinodermos, bacterias, plantas, peces, entre otros.<sup>10-12</sup> Su secuencia proteica muestra una homología de 100% entre el ratón y la rata, y una homología de 99% entre los roedores y el humano. HMGB1 es una proteína nucleosomal no histónica, ubicua y multifactorial. Presenta en su extremo N-terminal dos dominios internos cargados positivamente (caja A y caja B) y una región C-termina con residuos cargados negativamente (ácido aspártico y ácido glutámico). Ambas cajas HMG permiten a HMGB1 enlazar el ADN cromosómico, y cumplir con sus funciones nucleares reguladoras como sostener la estabilidad de la estructura nucleosomal, recombinación y reparación del ADN, así como la regulación de la expresión génica.<sup>13,14</sup> No obstante, cuando su señal de localización nuclear (NLS) es modificada, la proteína puede transportarse desde el núcleo hacia el citoplasma en segundos y localizarse en el citosol, mitocondrias, lisosomas y en el espacio extracelular.

### FUNCIÓN EXTRACELULAR

Los monocitos y neutrófilos son células inmunes innatas que patrullan constantemente el cuerpo para buscar patógenos invasores o tejidos dañados que pueden reconocer patrones moleculares asociado a patógenos (PAMPs; peptidoglicanos bacterianos, endotoxina, y CpG DNA),<sup>3-6</sup> o patrones moleculares asociados al daño (DAMPs) como HMGB1.<sup>7-9</sup> Posteriormente, las células inmunes innatas se infiltran en los tejidos infectados o lesionados liberando citosinas como TNF, IL-1, IL-6 e IL-12 y quimiocinas (IL-8, MIP-1s, MIP-2 y MCP-1) para eliminar patógenos invasores y reparar heridas.<sup>15</sup> Sin embargo, en el caso de una infección o lesión grave, las respuestas inflamatorias pueden volverse descontroladas, dando lugar a una acumulación excesiva de mediadores proinflamatorios potencialmente perjudiciales como la liberación excesiva de HMGB1 en el medio extracelular. La cual desempeña papeles muy importantes en la inflamación, la inmunidad, el crecimiento celular, la proliferación y en la muerte celular. HMGB1 es liberado pasivamente por necrosis celular y activamente por células inmunes activadas (macrófagos, monocitos y células dendríticas). HMGB1 extracelular funciona como un DAMP para alertar al sistema inmune innato reclutando células inflamatorias, de músculo liso, mesangioblastos y células madre. Además, el HMGB1 extracelular funciona como un adyuvante inmune para desencadenar una respuesta excesiva para la activación o supresión de células T, células dendríticas y células endoteliales. Las células inmunes activadas (por ejemplo, macrófagos, monocitos y células dendríticas) y las células endoteliales también secretan HMGB1, que a su vez forman una retroalimentación positiva provocando la liberación continua de citoquinas y quimiocinas adicionales después de la unión de HMGB1 a sus múltiples receptores (RAGE, TLR4, TLR2, TLR9, entre otros). Por lo tanto, HMGB1 puede sostener un estado inflamatorio a largo plazo bajo diferentes tipos de estrés.

### ruta de señalización ROS

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) son radicales libres que contienen el átomo de oxígeno generados por diversas reacciones metabólicas y bioquímicas. Su exceso puede producir estrés oxidativo, muerte celular y varias enfermedades. ROS es el principal responsable de la liberación activa y pasiva de HMGB1 en células inmunes y no inmunes. Por ejemplo, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> activa las vías MAPK y NF- $\kappa$ B, que a su vez promueve la liberación de HMGB1 en macrófagos y monocitos.<sup>16</sup> Una enzima citoprotectora que defiende al cuerpo contra lesiones inducidas por oxidantes

en los procesos inflamatorios es la hemo-oxigenasa-1 (HO-1). La pérdida de HO-1 aumenta la liberación de HMGB1, mientras que su regulación positiva inhibe la liberación de HMGB1 en respuesta al estímulo inflamatorio.<sup>17</sup> HO-1 es regulada por el factor nuclear 2 eritroide (Nrf2), el cual es un factor transcripcional que regula el balance redox y la respuesta al estrés mediante la expresión de una serie de genes dependientes del elemento de respuesta antioxidante. La pérdida de NRF2 causa una disminución de la expresión de HO-1 mientras que la liberación de HMGB1 es incrementada en la sepsis.<sup>18,19</sup>

### FUNCIÓN PATOGENICA DE HMGB1 EN LA SEPSIS

Experimentalmente, la sepsis es inducida de manera rutinaria por varias técnicas, incluyendo la infusión de toxinas bacterianas exógenas (endotoxemia), así como la disrupción de la barrera epitelial del huésped para inducir la translocación microbiana (como la ligadura cecal y la punción, CLP).<sup>20</sup> La endotoxemia se considera generalmente como un modelo de choque séptico, y se ha utilizado ampliamente para investigar los papeles de diversas citoquinas en la inflamación sistémica letal. Por el contrario, CLP permite derrame de bacterias en la cavidad peritoneal, imitando las condiciones clínicas humanas de apendicitis perforada o diverticulitis.<sup>21</sup> En los modelos murinos de endotoxemia y CLP-sepsis, HMGB1 se detecta por primera vez en la circulación ocho horas después de la aparición de la enfermedad, y posteriormente aumenta los niveles a las 16 a 32 h.<sup>22,23</sup> Esta aparición tardía de HMGB1 circulante es paralela al inicio de la letalidad animal por endotoxemia o sepsis, y se distingue del TNF y otras citoquinas proinflamatorias tempranas.<sup>24</sup> El papel patogénico de HMGB1 en la endotoxemia se dedujo de los estudios utilizando anticuerpos neutralizantes de HMGB1, que confiere una protección contra la letalidad por endotoxina.<sup>3,25</sup> En un modelo animal de sepsis (inducida por CLP), la administración tardía de anticuerpos neutralizantes de HMGB1 comenzando 24 h después de CLP, rescató a los roedores de la sepsis letal de forma dependiente de la dosis.<sup>5,26</sup> Tomados en conjunto, estos datos experimentales establecen a HMGB1 extracelular como mediador tardío crítico de la sepsis experimental, que puede ser terapéuticamente dirigido dentro de ventanas terapéuticas más amplias que otras citoquinas tempranas.

Recientemente se ha demostrado que los inflammasomas juegan un papel importante en la liberación de HMGB1 a partir de células inmunes activadas en la sepsis. El inflammasoma, un complejo de multiproteínas oligoméricas ensambladas, es activado por los DAMPs que censan la ac-

tivación proteolítica de citoquinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$  e IL-18. Por lo tanto, ratones deficientes en inflammasomas o inhibidores de inflammasomas pueden inhibir la liberación de HMGB1 y proteger a los ratones contra la sepsis. Los LPS pueden inducir la liberación de ATP y la regulación positiva del receptor P2Y2, que a su vez activa el inflammasoma e incrementar la liberación de HMGB1. Es importante destacar que este proceso está mediado por la proteína una quinasa dependiente del ARN de doble cadena (PKR), que promueve el montaje del inflammasoma. Por tanto, la pérdida de PKR o el uso de inhibidores de PKR en células inmunitarias inhibe significativamente la activación y liberación de IL-1 $\beta$ , IL-18 y HMGB1 en la sepsis.<sup>27,28</sup>

Otro mecanismo mediador de la liberación de HMGB1 en la sepsis es a través de los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPARs), los cuales son miembros de la familia de receptores hormonales nucleares que funcionan como factores de transcripción. Existen tres PPARs (PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$  y PPAR $\gamma$ ), que desempeñan un papel esencial en la regulación de la diferenciación celular, el desarrollo, el metabolismo, la inflamación y el origen de tumores. Estudios recientes indican que PPAR es un regulador negativo de la liberación de HMGB1 en macrófagos activados después del tratamiento con LPS. La administración del ligando de PPAR $\gamma$ , protege contra la sepsis y disminuye la liberación de HMGB1 en condiciones *in vivo* e *in vitro*.<sup>29</sup>

La autofagia juega un papel central en la regulación del tráfico celular, secreción y degradación de HMGB1 en respuesta a diversos factores de estrés. La autofagia es una vía de degradación mediada por lisosomas. Este proceso es controlado principalmente por miembros de la familia de genes relacionados con la autofagia (Atg) y reguladores derivados de otros procesos celulares como los de tráfico, proteasoma y vías de muerte celular.<sup>30</sup> La autofagia puede ser selectiva en la eliminación de organelos dañados, desechos celulares y microorganismos patógenos.<sup>31</sup> Evidencia indica que la autofagia puede estar involucrada en múltiples procesos fisiológicos y patológicos, incluyendo la liberación, secreción y degradación de HMGB1.<sup>32</sup> La autofagia también está regulada por HMGB1 en múltiples niveles. Por ejemplo, el HMGB1 nuclear actúa como cofactor transcripcional regulando la expresión de la proteína de choque térmico  $\beta$ -1 (HSPB1), la cual sostiene el tráfico intracelular dinámico durante la autofagia y la mitofagia.<sup>33</sup> HMGB1 citosólico compite con Bcl-2 por la interacción con Beclin-1, para promover los autofagosomas.<sup>32</sup> El HMGB1 extracelular en su forma reducida promueve la autofagia mediante la unión a RAGE,<sup>33</sup> que puede contribuir a la producción de lactato y al metabolismo de glutamina para



el crecimiento tumoral.<sup>34</sup> De hecho, RAGE es un regulador positivo de la autofagia y un regulador negativo de la apoptosis durante la quimioterapia, el estrés oxidativo, el daño al ADN y la hipoxia.<sup>35</sup> Sin embargo, durante la sepsis la autofagia mediada por HMGB1 *in vitro* y/o *in vivo* previene la inflamación sistémica.<sup>36,37</sup>

## POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LOS AGENTES INHIBIDORES DE HMGB1

En las últimas décadas se ha producido un progreso sustancial por comprender las funciones de los mediadores inflamatorios en la patogénesis de la sepsis. Actualmente, ninguno de los enfoques terapéuticos dirigidos ante este daño ha sido exitoso. Uno de los tratamientos utilizados habitualmente son los antibióticos para la eliminación de bacterias patógenas.<sup>38</sup> Sin embargo, éstas pueden ir acompañada de PAMPs, lo que estimula una respuesta inflamatoria. Así, varios esteroides antiinflamatorios (tales como hidrocortisona, metilprednisolona, dexametasona, fludrocortisona) se utilizan frecuentemente para modular la respuesta inflamatoria excesiva.<sup>39</sup> Como una intervención de apoyo, el objetivo terapéutico inicial es emplear un control de parámetros fisiológicos como la presión arterial, saturación venosa central de oxígeno y hematocrito. Sin embargo, todavía no es concluyente si esta intervención simple reduce la mortalidad de los pacientes con sepsis o choque séptico,<sup>40</sup> lo que conlleva a la búsqueda de agentes orientados para modular la actividad extracelular de HMGB1 como tratamiento de la sepsis.<sup>7</sup> Los agentes inhibidores de HMGB1 van desde la inmunoglobulina intravenosa,<sup>41</sup> agentes anticoagulantes (antitrombina III, trombomodulina, sodio danaparóide),<sup>42</sup> proteínas de fase aguda (Fetúina-A),<sup>43</sup> hormonas endógenas (insulina, péptido intestinal vasoactivo, grelina),<sup>44-46</sup> moléculas pequeñas endógenas (estearoil lisofosfatidilcolina, glutamina).<sup>47,48</sup> Además, una serie de extractos de hierbas (Dang gui, *Vigna radiata* y *Prunella vulgaris*)<sup>49</sup> y componentes naturales (nicotina, EGCG, tanshinona, glicirricina, ácido clorogénico, ácido rosmarínico, isorhamnetin, Persicarina, Forsitosil B, cloroquina, acterósido),<sup>50,51</sup> los cuales han demostrado ser eficaces para inhibir la liberación de HMGB1 inducida por endotoxina. Por ejemplo, una componente del té verde (EGCG) impide estratégicamente la liberación de HMGB1 inducida por LPS a través de su degradación autofágica.<sup>52</sup> En contraste, un derivado de tanshinone IIA, TSN-SS, inhibe selectivamente la liberación de HMGB1 facilitando la endocitosis de HMGB1 exógeno, conduciendo a la posterior degradación a través de la vía lisosomal.<sup>53</sup> Un bloqueador de canales pannexin-1, carbenoxolona (CBX), atenúa la liberación de HMGB1 inducida por LPS mediante la prevención de la

expresión y fosforilación de PKR, regulador de los componentes del inflamosoma.<sup>54</sup> Estudios en modelo animal han demostrado que la administración intraperitoneal de EGCG (4.0 mg/kg) a -0,5, +24 y +48 h después de la aparición de la endotoxemia mejoraron significativamente los animales con una tasa de supervivencia de 50% a 76%.<sup>51,52</sup> Además, atenuaron los niveles circulantes de IL-6 (en 75%) y KC (en 60%), dos marcadores sustitutos fiables de sepsis letal. Intrigantemente, encontramos que EGCG facilitó la eliminación bacteriana en órganos selectivos (hígado y el pulmón) en un modelo animal de sepsis.<sup>55</sup> Aún se desconoce si estas propiedades antibacterianas son atribuibles a la acción directa de EGCG sobre las bacterias alterando las conformaciones y funciones de las proteínas microbianas, o indirectamente mediante la modulación de las respuestas inmunes innatas asociadas con macrófagos. Estos datos indican que el EGCG puede proteger a los ratones contra la sepsis letal atenuando la acumulación sistémica de HMGB1, y en parte facilitando la eliminación. De forma similar, la administración repetida de CBX o TSN-SS a partir de las 24 h sepsis (seguido de dosis adicionales a las 48 y 72 h después de CLP) confirió protección significativa contra la sepsis letal,<sup>53,54</sup> apoyando un potencial terapéutico de los componentes herbales en la sepsis experimental asociados a la inhibición de HMGB1 de la actividad extracelular o sobre su acción sistémica. Sin embargo, posteriores estudios son necesarios para investigar en detalle la ubicación, estructura, modificación y sus factores asociados a la regulación de las múltiples funciones de HMGB1.

## REFERENCIAS

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29(7): 1303-10.
2. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35(5): 1244-50.
3. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet* 2013; 381(9868): 774-5.
4. Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, Manogue KR, Lee AT, Kuo GC, et al. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature* 1987; 330(6149): 662-4.
5. Dinarello CA, Thompson RC. Blocking IL-1: interleukin 1 receptor antagonist in vivo and in vitro. *Immunol Today* 1991; 12(11): 404-10.
6. Kim JH, Kim SJ, Lee IS, Lee MS, Uematsu S, Akira S, Oh KI. Bacterial endotoxin induces the release of high mobility group

- box 1 via the IFN-beta signaling pathway. *J Immunol* 2009; 182(4): 2458-66.
7. Wang H, Bloom O, Zhang M, Vishnubhakat JM, Ombrellino M, Che J, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 1999; 285(5425): 248-51.
  8. Malarkey CS, Churchill ME. The high mobility group box: the ultimate utility player of a cell. *Trends Biochem Sci* 2012; 37(12): 553-62.
  9. Sharman AC, Hay-Schmidt A, Holland PW. Cloning and analysis of an HMG gene from the lamprey *Lampetra fluviatilis*: gene duplication in vertebrate evolution. *Gene* 1997; 184(1): 99-105.
  10. Bustin M. Revised nomenclature for high mobility group (HMG) chromosomal proteins. *Trends Biochem Sci* 2001; 26(3): 152-3.
  11. Giavara S, Kosmidou E, Hande MP, Bianchi ME, Morgan A, d'Adda di Fagagna F, et al. Yeast Hmp6A/B and mammalian Hmgb1 facilitate the maintenance of genome stability. *Curr Biol* 2005; 15(1): 68-72.
  12. Wu D, Ding Y, Wang S, Zhang Q, Liu L. Increased expression of high mobility group box 1 (HMGB1) is associated with progression and poor prognosis in human nasopharyngeal carcinoma. *J Pathology* 2008; 216(2): 167-75.
  13. Kang R, Chen R, Zhang Q, Hou W, Wu S, Cao L, et al. HMGB1 in health and disease. *Mol Aspects Med* 2014; 40: 1-116.
  14. Goodwin GH, Sanders C, Johns EW. A new group of chromatin-associated proteins with a high content of acidic and basic amino acids. *Eur J Biochem* 1973; 38(1): 14-9.
  15. Wang H, Zhu S, Zhou R, Li W, Sama AE. Therapeutic potential of HMGB1-targeting agents in sepsis. *Expert Rev Mol Med* 2008; 10: e32.
  16. Tang D, Billiar TR, Lotze MT. A Janus tale of two active high mobility group box 1 (HMGB1) redox states. *Mol Med* 2012; 20; 18: 1360-2.
  17. Chen HG, Xie KL, Han HZ, Wang WN, Liu DQ, Wang GL, et al. Heme oxygenase-1 mediates the anti-inflammatory effect of molecular hydrogen in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Int J Surg* 2013; 11(10): 1060-6.
  18. Ha YM, Kim MY, Park MK, Lee YS, Kim YM, Kim HJ, et al. Higenamine reduces HMGB1 during hypoxia-induced brain injury by induction of heme oxygenase-1 through PI3K/Akt/Nrf-2 signal pathways. *Apoptosis* 2012; 17(5): 463-74.
  19. Kim HS, Park EJ, Park SW, Kim HJ, Chang KC. A tetrahydroisoquinoline alkaloid THI-28 reduces LPS-induced HMGB1 and diminishes organ injury in septic mice through p38 and PI3K/Nrf2/HO-1 signals. *Int Immunopharmacol* 2013; 17(3): 684-92.
  20. Wichterman KA, Baue AE, Chaudry IH. Sepsis and septic shock—a review of laboratory models and a proposal. *J Surg Res* 1980; 29(2): 189-201.
  21. Li W, Zhu S, Zhang Y, Sama AE, Wang P, Wang H. Use of animal model of sepsis to evaluate novel herbal therapies. *J Vis Exp* 2012; (62): pii: 3926.
  22. Wang H, Bloom O, Zhang M, Vishnubhakat JM, Ombrellino M, Che J, et al. HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 1999; 285(5425): 248-51.
  23. Yang H, Ochani M, Li J, Qiang X, Tanovic M, Harris HE, et al. Reversing established sepsis with antagonists of endogenous high-mobility group box 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(1): 296-301.
  24. Wang H, Yang H, Czura CJ, Sama AE, Tracey KJ. HMGB1 as a Late Mediator of Lethal Systemic Inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(10, Pt. 1): 1768-73.
  25. Abraham E, Arcaroli J, Carmody A, Wang H, Tracey KJ. HMG-1 as a mediator of acute lung inflammation. *J Immunol* 2000; 165(6): 2950-4.
  26. Suda K, Kitagawa Y, Ozawa S, Saikawa Y, Ueda M, Ebina M, et al. Anti-high-mobility group box chromosomal protein 1 antibodies improve survival of rats with sepsis. *World J Surg* 2006; 30(9): 1755-62.
  27. Li W, Li J, Sama AE, Wang H. Carbenoxolone blocks endotoxin-induced protein kinase R (PKR) activation and high mobility group box 1 (HMGB1) release. *Mol Med* 2013; 19: 203-11.
  28. Lu B, Nakamura T, Inouye K, Li J, Tang Y, Lundback P, et al. Novel role of PKR in inflammasome activation and HMGB1 release. *Nature* 2012; 488(7413): 670-4.
  29. Hwang JS, Kang ES, Ham SA, Yoo T, Lee H, Paek KS, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma by rosiglitazone inhibits lipopolysaccharide-induced release of high mobility group box 1. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: 352-7.
  30. Yang Z, Klionsky DJ. Mammalian autophagy: core molecular machinery and signaling regulation. *Curr Opin Cell Biol* 2010; 22(2): 124-31.
  31. Reggiori F, Komatsu M, Finley K, Simonsen A. Autophagy: more than a nonselective pathway. *Int J Cell Biol* 2012; 2012: 219625.
  32. Tang D, Kang R, Livesey KM, Cheh CW, Farkas A, Loughran P, et al. Endogenous HMGB1 regulates autophagy. *J Cell Biol* 2010; 190(5): 881-92.
  33. Tang D, Kang R, Livesey KM, Kroemer G, Billiar TR, Van Houten B, et al. High-mobility group box 1 is essential for mitochondrial quality control. *Cell Metab* 2011; 13(6): 701-11.
  34. Luo Y, Yoneda J, Ohmori H, Sasaki T, Shimbo K, Eto S, et al. Cancer usurps skeletal muscle as an energy repository. *Cancer Res* 2014; 74(1): 330-40.
  35. Kang R, Tang D, Livesey KM, Schapiro NE, Lotze MT, Zeh HJ 3rd. The Receptor for Advanced Glycation End-products (RAGE) protects pancreatic tumor cells against oxidative injury. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15(8): 2175-84.



36. Hagiwara S, Iwasaka H, Hasegawa A, Kudo K, Kusaka J, Oyama Y, et al. Infusion of a glucose solution reduces autophagy in the liver after LPS-induced systemic inflammation. *Inflammation* 2012; 35(1): 249-58.
37. Yanai H, Matsuda A, An J, Koshiba R, Nishio J, Negishi H, et al. Conditional ablation of HMGB1 in mice reveals its protective function against endotoxemia and bacterial infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(51): 20699-704.
38. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36(1): 296-327.
39. Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995; 23(7): 1294-303.
40. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1368-77.
41. Hagiwara S, Iwasaka H, Hasegawa A, Asai N, Noguchi T. High-dose intravenous immunoglobulin G improves systemic inflammation in a rat model of CLP-induced sepsis. *Intensive Care Med* 2008; 34(10): 1812-9.
42. Hagiwara S, Iwasaka H, Matsumoto S, Noguchi T. High dose antithrombin III inhibits HMGB1 and improves endotoxin-induced acute lung injury in rats. *Intensive Care Med* 2008; 34(2): 361-7.
43. Li W, Zhu S, Li J, Huang Y, Zhao R, Fan X, et al. A hepatic protein, fetuin-A, occupies a protective role in lethal systemic inflammation. *PLoS ONE* 2011; 6(2): e6945.
44. Hagiwara S, Iwasaka H, Hasegawa A, Koga H, Noguchi T. Effects of hyperglycemia and insulin therapy on high mobility group box 1 in endotoxin-induced acute lung injury in a rat model. *Crit Care Med* 2008; 36(8): 2407-13.
45. Chorny A, Delgado M. Neuropeptides rescue mice from lethal sepsis by down-regulating secretion of the late-acting inflammatory mediator high mobility group box 1. *Am J Pathol* 2008; 172(5): 1297-307.
46. Chorny A, Anderson P, Gonzalez-Rey E, Delgado M. Ghrelin protects against experimental sepsis by inhibiting high-mobility group box 1 release and by killing bacteria. *J Immunol* 2008; 180(12): 8369-77.
47. Chen G, Li J, Qiang X, Czura CJ, Ochani M, Ochuni K, et al. Suppression of HMGB1 release by stearyl lysophosphatidylcholine: an additional mechanism for its therapeutic effects in experimental sepsis. *J Lipid Res* 2005; 46(4): 623-7.
48. Hu YM, Pai MH, Yeh CL, Hou YC, Yeh SL. Glutamine administration ameliorates sepsis-induced kidney injury by downregulating the high-mobility group protein-1-mediated pathway in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 302(1): F150-F158.
49. Wang H, Li W, Li J, Rendon-Michell B, Ochani M, Ashok M, et al. The aqueous extract of a popular herbal nutrient supplement, *Angelica sinensis*, protects mice against lethal endotoxemia and sepsis. *J Nutr* 2006; 136(2): 360-5.
50. Li W, Li J, Ashok M, Wu R, Chen D, Yang L, et al. A cardiovascular drug rescues mice from lethal sepsis by selectively attenuating a late-acting proinflammatory mediator, high mobility group box 1. *J Immunol* 2007; 178(6): 3856-64.
51. Li W, Ashok M, Li J, Yang H, Sanam AE, Wang H. A Major Ingredient of Green Tea Rescues Mice from Lethal Sepsis Partly by Inhibiting HMGB1. *PLoS ONE* 2007; 2(11): e1153.
52. Li W, Zhu S, Li J, Assa A, Jundoria A, Xu J, et al. EGCG stimulates autophagy and reduces cytoplasmic HMGB1 levels in endotoxin-stimulated macrophages. *Biochem Pharmacol* 2011; 81(9): 1152-63.
53. Zhang Y, Li W, Zhu S, Jundoria A, Li J, Yang H, et al. Tanshinone IIA sodium sulfonate facilitates endocytic HMGB1 uptake. *Biochem Pharmacol* 2012; 84(11): 1492-500.
54. Lu B, Wang H, Andersson U, Tracey KJ. Regulation of HMGB1 release by inflammasomes. *Protein Cell* 2013; 4(3): 163-7.
55. Seo ES, Oh BK, Pak JH, Yim SH, Gurunathan S, Kim YP, et al. Acteoside improves survival in cecal ligation and puncture-induced septic mice via blocking of high mobility group box 1 release. *Mol Cells* 2013; 35(4): 348-54.

**Solicitud de sobretiros:**

Dr. José Javier Flores-Estrada  
 Av. Instituto Politécnico Nacional, Núm. 5160  
 Col. Magdalena De las Salinas  
 Del. Gustavo A. Madero  
 C.P. 07760, Ciudad de México  
 Tel.: 5747-7560, Ext. 7476  
 Correo electrónico:  
 javier\_70\_1999@yahoo.com