

MECANISMOS DE REGENERACION HEPATICA

Dr. Humberto Montoya de Lira * y Dr. Arturo Panduro Cerda **

INTRODUCCION

El hígado es el órgano encargado de la regulación del metabolismo, de la eliminación de sustancias tóxicas y de la formación de un grupo muy extenso de proteínas, por ejemplo la albúmina, los factores de la coagulación de la sangre y de las proteínas que acarrean lípidos en el plasma. La gran versatilidad funcional de este órgano se debe a que sus células se encuentran en distintos grados de diferenciación y potencialidad para dividirse, más que a células diferenciadas tengan muchos genes activos.

La unidad funcional del hígado es la trabécula hepática, constituida por una columna de unas 20 células que comienza en los espacios porta y termina en la vena central. Las células trabeculares periportales tienen funciones en el metabolismo de los azúcares y de los lípidos, y conservan gran potencial para dividirse, sin embargo, a medida que las células trabeculares se acercan a la vena central, sintetizan albúmina y factores de coagulación, adquieren funciones detoxificadoras y reducen su potencial para dividirse.

La proliferación de las células del hígado o regeneración hepática es un proceso cuidadosamente regulado por señales hormonales que activan o desactivan genes con la finalidad de mantener un balance entre el número de células y la cantidad de los componentes de la matriz extracelular en el que las propias células se sostienen. La regeneración hepática no siempre termina en la reposición equilibrada de ambos componentes del tejido, sino que muy frecuentemente se pierde el balance y se provoca fibrosis cuando el número de células disminuye.

La fibrosis del hígado es una regeneración anormal y el componente principal de la cirrosis hepática, un problema de salud extendido mundialmente, que se presenta como una complicación de la mayoría de las enfermedades que afectan crónicamente al hígado. Sin embargo no se conocen muchos detalles sobre los cambios en la expresión genética del hígado durante la respuesta regenerativa inducida por factores que dañan las células, por ejemplo hepatotóxicos como el etanol o enfermedades como la hepatitis, amibiasis y deficiencias genéticas.

La regeneración hepática y la fibrosis son entonces, los temas centrales de las investigaciones sobre la patología hepática, las cuales se realizan en tres modalidades: los protocolos clínicos controlados, los hallazgos de autopsia y en el hígado regenerante inducido experimentalmente en roedores.

REGENERACION HEPATICA

La capacidad regenerante del hígado es conocida desde hace mucho tiempo¹, pero algunas de sus propiedades biológicas han sido conocidas a partir de la tercera década de este siglo, mediante el estudio del proceso regenerativo experimental en el hígado de la rata, posterior a una hepatectomía parcial o después de una dosis necrogénica de CCL₄ (tetra cloruro de carbono)¹. Un período de latencia de 12 h en las ratas hepatectomizadas y de 24 h en las expuestas a este tóxico precede una síntesis máxima de ADN y 8 h más tarde, el proceso continúa con una onda de mitosis¹. La síntesis máxima de ADN permite distinguir un intervalo prereplicativo durante el que los hepatocitos en G₀ se mueven a G₁, seguido de otro llamado replicativo en el que toman lugar la fase S y la mitosis¹. La sincronización de ambos intervalos indica que la mayoría de los hepatocitos se encuentran en G₀ del ciclo celular², aunque aquellos vecinos de las áreas portales incorporan precursores radiomarcados antes que los hepatocitos que se encuentran cerca de las venas centrales, indicando que los primeros tienen mayor potencialidad replicativa^{3,4}.

CONTROL DE LA REGENERACION

La regeneración hepática se activa o se detiene por acción de sustancias con actividad biológica que inducen la división de los hepatocitos como el Factor Epidérmico de Crecimiento (EGF) y el Factor de Crecimiento Tumoral Alfa (TGF- α) o que la inhiben como el Factor de Crecimiento Tumoral Beta (TGF- β)⁵. Los ARNm y los péptidos de EGF y TGF- α aumentan rápidamente durante el intervalo prereplicativo de la hepatectomía parcial, permanecen así durante 24 h y se piensa que sean las primeras señales que mueven al hepatocito de G₀ hacia el ciclo celular⁵. TGF- α además induce la síntesis de ADN de hepatocitos en cultivo y se sugiere que funcione como un inductor autocrino de la replicación celular durante la regeneración⁶.

El péptido TGF- β aparece en células hepáticas no parenquimatosas y es un potente inhibidor de la síntesis de ADN en el hígado regenerante y en hepatocitos cultivados, lo que hace pensar que sea el inhibidor paracrino que previene

* Dr. en Bioquímica. Centro Básico. Universidad Autónoma de Aguascalientes.

** Dr. en Bioquímica. Instituto de Biología Molecular en Medicina, Centro Universitario de Ciencias de la Salud-CUCS; Universidad de Guadalajara.

una proliferación celular incontrolada⁷. Recientemente se ha identificado la señal contra-reguladora de TGF- β , un péptido denominado Factor Hepático de Crecimiento (HGF), el cual también es sintetizado por células no parenquimatosas y es un potente mitógeno para los hepatocitos⁸.

ACTIVACION DE GENES DURANTE LA REGENERACION

Las señales reguladoras que el hígado genera para sí mismo, son de gran importancia, porque activan la expresión de genes específicos cuyos productos participan en el tránsito del hepatocito por el ciclo celular determinando así la sincronía del proceso de regeneración hepática, el cual se caracteriza por la expresión específica y transitoria de los ARNm de Protooncogenes y del "encendido-apagado" de los genes de la Alfa Feto Proteína (AFP) y de la Albúmina (ALB)⁹.

ACTIVACION DE PROTONCOGENES

La activación de protooncogenes, medida por sus niveles de ARNm, se ha estudiado durante la regeneración hepática post hepatectomía parcial mostrando que es un evento específico y secuencial. Es específica para *fos*, *myc*, *p53* y *ras* pero no para otros protooncogenes¹⁰. Los mensajeros de *fos*, *myc* y *p53* aparecen durante el intervalo prereplicativo después de una hepatectomía parcial. Mientras que la elevación máxima del nivel del ARNm de *ras* coincide con el pico de síntesis de ADN¹¹. La expresión inmediata de *fos* y *myc* sugiere que se encuentran involucrados en la transición de los hepatocitos de G₀ a G₁ y que son la respuesta inicial a las señales de crecimiento generadas por la hepatectomía. La expresión de *p53* es más difícil de explicar porque es un gen supresor de la proliferación, pero se especula se expresa como respuesta a estímulos hormonales inhibidores en prevención de una replicación incontrolada¹¹. La expresión de *ras* se encuentra fuertemente asociada a la mitosis ya que coincide con el intervalo replicativo de la regeneración hepática, tanto después de la hepatectomía como de la administración de CCl₄¹¹. Las investigaciones actuales se encuentran orientadas a comprender los mecanismos bioquímicos que conectan las señales hormonales con la activación de protooncogenes.

AFP Y ALB

El gen de AFP se encuentra "apagado" durante la etapa prereplicativa de la regeneración post hepatectomía parcial mientras que el gen de ALB permanece "encendido"¹². Sin embargo 24 horas después de la síntesis de ADN, las ratas hepatectomizadas muestran una elevación de 2-3 veces en el contenido de ARNm nuclear de AFP, así como la presencia citoplásmica de la proteína¹³, mientras que con la administración de CCl₄, se logran niveles máximos del ARNm nuclear y aumento citoplásmico de la AFP, 48 horas después de la síntesis de ADN, estos cambios se acompañan

de la reducción del mensajero de ALB₁₄. En vista que el ARNm de AFP ha sido identificado por hibridación "in situ" en las células ovales, las cuales son vecinas de las regiones periportales¹⁵, y posiblemente las células hepáticas con mayor potencial proliferativo, se piensa más bien que la reactivación del gen de AFP indica la expansión de ésta una estirpe celular hepática en la que ya se encuentra activo este gen¹⁶.

CONCLUSION

Los conceptos anteriores son importantes en el análisis de los mecanismos de los factores de daño hepático crónico, porque han ayudado a comprender la patogénesis molecular del proceso de cirrosis y han sido antecedentes para el diseño de nuevas investigaciones, como la manipulación farmacológica de la regeneración y la fibrosis.

REFERENCIAS

1. Grisham JW. *A morphologic study of desoxyribonucleic acid synthesis and cell proliferation in regenerating liver; autoradiography with thymidine-³H*. *Cancer Res* 22:842;1962.
2. Tsanev R. Cell cycle and liver function. In: Reinert J, Holtzer H. eds. *Cell Cycle and Cell Differentiation*. p 197 New York, Springer-Verlag, 1975.
3. Bucher NLR, Swaffield MN. *Rate of incorporation of labeled thymidine into desoxyribonucleic acid of regenerating rat liver in relation to amount of liver excised*. *Cancer Res* 24:1611;1964.
4. Engelhardt NV, Baranov VN, Lazareva MN. *Ultrastructural localization of alpha fetoprotein in regenerating mouse liver poisoned with CCl₄*. *Histochemistry* 80:401;1984.
5. Kan M, Huan J, Mansson P, Carr B, McKeenan W. *Heparin binding growth factor type 1: a potential biphasic autocrine and paracrine regulator of hepatocyte regeneration*. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:7432;1989.
6. Mead JE y Fausto N. *Transforming growth factor alpha may be a physiological regulator of liver regeneration by means of an autocrine mechanism* *Proc Natl Acad Sci USA* 86:1558;1989.
7. Nelson F, Mead JE, Gruppuso PA, Braun L. *TGF- β in liver development, regeneration and carcinogenesis* *Ann NY Acad Sci* 593:231;1990.
8. Michalopoulos GK, Zarnegar R. *Hepatocyte growth factor*. *Hepatology* 15:149;1992.
9. Fausto N. *Hepatic Regeneration*. *Hepatology: A Text Book of Liver Disease*. Chap 2. Sakim and Boyer. Saunders 1990.
10. Fausto N, Shank PR. *Oncogene expression in liver regeneration and hepatocarcinogenesis*. *Hepatology* 3:1016;1983.
11. Thompson NL, Mead JE, Braun L. *Sequential protooncogene expression during rat liver regeneration* *Cancer Res* 46:4111;1986.
12. Uriel J. *Retrodifferentiation and the fetal patterns of gene expression in cancer*. *Adv Cancer Res* 29:127;1979.
13. Petropoulos C, Andrus G, Tamaoki T. *Alpha fetoprotein and albumin mRNA levels in liver regeneration and carcinogenesis*. *J Biol Chem* 258:4901;1983.
14. Panduro A, Shalaby F, Biempica L, Shafritz D. *Changes in Albumin, α -Fetoprotein and Collagen gene Transcription in CCl₄-Induced Hepatic Fibrosis* *Hepatology* 8:259;1988.
15. Bennoun M, Risse IM, Engelhardt, Guillouzo A, Briand P, Weber-Benarous. *Oval Cell Proliferation in Early Stages of Hepatocarcinogenesis in Simian Virus 40 Large T Transgenic Mice*. *American Journal of Pathology* 143:1326;1993.
16. Factor VM, Radaeva SA, Thorgeirsson SS. *Origin and Fate of Oval Cells in Dipin-Induced Hepatocarcinogenesis in the Mouse*. *American Journal of Pathology* 145:409;1994.