

Efectos de los factores de crecimiento tisular tras la resección mayor del hígado.

Effects of tissue growth factors
after mayor liver resection.

Executive summary.

Efectos de los factores de crecimiento tisular tras la resección mayor del hígado.

Effects of tissue growth factors
after major liver resection.

Executive summary.

Flores Moreno, Sandra

Utilidad terapéutica de los factores de crecimiento en la regeneración hepática. Revisión Sistemática de la Literatura y Evaluación Económica./ Sandra Flores Moreno, Román Villegas Portero.- Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007.

45 p.; 24 cm..- (Informes, Estudios e Investigación 2006; AETSA 2006/11)

1. Péptidos y Proteínas de Señalización Intercelular 2. Regeneración Hepática I. Sandra Flores Moreno II. Román Villegas Portero III. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IV. España. Ministerio de Sanidad y Consumo V. Serie

Autores: Sandra Flores Moreno, Román Villegas Portero.
Dirección Técnica: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita:
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Avda. de la Innovación s/n
Edificio Renta Sevilla, 2ª planta
41020 Sevilla
España – Spain

© de la presente edición: Ministerio de Sanidad y Consumo.
© de los contenidos: Consejería de Salud – JUNTA DE ANDALUCÍA
ISBN: 978-84932545-7-5
NIPO: 354-07-012-2
Depósito Legal: SE-5328-07
Imprime: GRAFITRES, S.L. - Utrera (Sevilla)

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Efectos de los factores de crecimiento tisular tras la resección mayor del hígado.

Effects of tissue growth factors
after major liver resection.
Executive summary.



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



Ministerio de Sanidad y Consumo

Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias



Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Agradecimientos

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores reconocen y agradecen a los revisores su dedicación y aportaciones.

Este informe ha sido revisado por:

Dr. Manuel de la Mata García

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Índice de Tablas y Figuras	11
Abreviaturas	13
Resumen ejecutivo	15
Executive summary	17
Introducción	19
El proceso de regeneración hepática	19
Etapas de la regeneración hepática	20
Iniciación o priming	21
Proceso de proliferación celular	22
Factores de crecimiento	23
Objetivos	25
Material y Métodos	27
Tipo de estudio	27
Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia	27
Criterios de inclusión de los artículos	27
Resultados	29
Factor de crecimiento hepático (HGF)	29
Factor de crecimiento transformante beta (TGF- β)	31
Factor de crecimiento epidérmico (EGF)	32
Anfiregulina	32
Estimulante de la regeneración hepática (ALR)	33
Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	33
Seguridad	35
Discusión	37
Conclusiones	39
Referencias	41
Anexo I. Estrategia de búsqueda	47

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1. Principales factores implicados en la regeneración hepática	21
Figura 1. Secuencia de la síntesis de DNA para cada tipo de célula tras la hepatectomía en ratas	20
Figura 2. Liberación y activación del HGF.	31

Abreviaturas

HGF:	Factor de crecimiento hepático.
HGF-A:	Factor de crecimiento hepático activado.
TGF- β :	Factor de crecimiento transformante beta.
EGF:	Factor de crecimiento epidérmico.
HB-EGF:	Factor de crecimiento similar a la heparina.
EGFR:	Receptor del Factor de crecimiento epidérmico.
ALR:	Estimulante de la regeneración hepática.
VEGF:	Factor de crecimiento endotelial vascular.
TNF- β :	Factor de necrosis tumoral beta.
Il-6:	Interleucina 6

Resumen ejecutivo

Título: Efectos de los Factores de Crecimiento Tisular en la Regeneración Hepática.

Autores: Flores Moreno, Sandra; Villegas Portero, Román.

Introducción / Justificación: La regeneración hepática es la respuesta fundamental del hígado frente al daño tisular. Es un proceso multifactorial inducido y controlado por estímulos específicos. Existen numerosos factores bioquímicos implicados en ese proceso y la investigación en este campo se ha visto incrementada tras el aislamiento en los últimos años de varias de estas moléculas y el conocimiento de que la variación de sus niveles plasmáticos, en especial de los factores de crecimiento, es uno de los principales elementos de regulación del proceso de regeneración. Actualmente suscita gran interés el conocer la utilidad terapéutica que puedan tener estos factores para potenciar la regeneración hepática en diferentes situaciones. De este hecho se deriva el interés de esta revisión sistemática.

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de la administración de factores de crecimiento para promover la regeneración hepática.

Metodología: Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura utilizando estrategias de búsqueda en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews y Controlled Trials Register) y CRD (Centre for Reviews and Dissemination). Se realizó además una búsqueda manual en las listas de referencia de los documentos encontrados.

Resultados: No se ha localizado ningún estudio que se haya llevado a cabo con humanos. Por el contrario, existen numerosos estudios en fases preclínicas para los diferentes factores de crecimiento, y gran parte de ellos muestran resultados muy prometedores, con enormes posibilidades de desarrollo.

Conclusiones: Los avances en la comprensión de los mecanismos involucrados en la regeneración hepática, han permitido que numerosos compuestos se perfilen como terapias futuras para promover la regeneración hepática. Sin embargo, y pesar de que los resultados en los estudios preclínicos son muy alentadores, aún es pronto para emitir ningún juicio al respecto ya que toda la investigación se encuentra en fases muy preliminares de desarrollo.

Executive summary

Title: The therapeutic utility of growth factors in hepatic regeneration.

Authors: Sandra Flores Moreno, Román Villegas Portero.

Introduction: Hepatic regeneration is the fundamental response of the liver to tissue damage. It is a multi-factorial process induced and controlled by specific stimuli. There are numerous biochemical factors involved in the process and research in this field has progressed notably following the isolation of these molecules and from the knowledge that variations in plasmatic levels in particular of growth factors are a key element of the regulation of the regeneration process. Currently, there is great interest in assessing the therapeutic potential of growth factors to promote hepatic regeneration across different settings.

AIM: To assess the efficacy and safety of administering growth factors to promote hepatic regeneration.

Methods: A systematic review of the literature was performed using search strategies in the following databases: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews and the Controlled Trials Register) and CRD (Centre for Reviews and Dissemination). A manual search was also performed in the reference lists of the relevant documents.

Results: No study was found of the technique being performed in humans. By contrast, numerous preclinical stage studies are underway involving the different growth factors, and a large proportion of these are showing very promising results, with huge potential for development.

Conclusions: Advances in understanding of the mechanisms involved in hepatic regeneration have led to numerous compounds being considered as potential future therapies for promoting this regeneration. However, and in spite of the highly promising results of preclinical research underway, it is still too soon to make any judgement on their potential, since these developments are all at a very preliminary stage.

Introducción

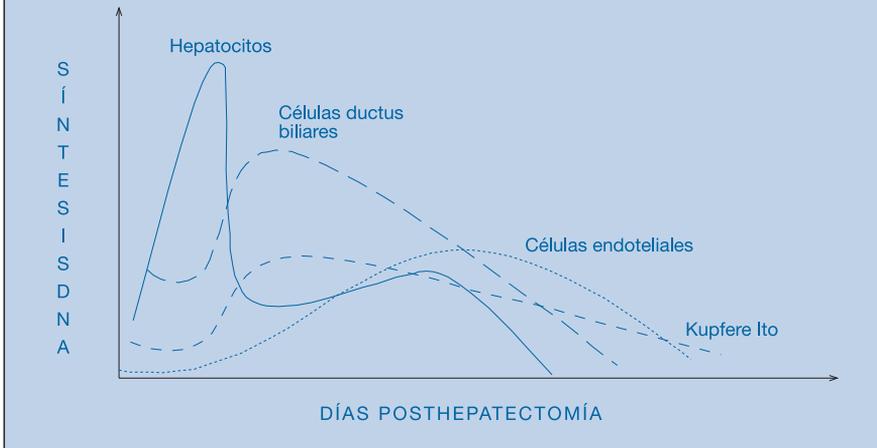
El proceso de regeneración hepática

La regeneración hepática es la respuesta fundamental del hígado frente al daño tisular. Es un proceso multifactorial inducido y controlado por estímulos específicos, tanto endógenos como exógenos, que originan cambios secuenciales en la expresión génica y en la estructura de las células hepáticas (1). La investigación en este campo se ha multiplicado notablemente en los últimos años, lo que ha permitido un mejor conocimiento del proceso de organogenesis y de las posibles implicaciones clínicas relacionadas.

El hígado es capaz de regular su crecimiento en función de sus necesidades, por lo que puede bien proliferar o bien sufrir apoptosis dependiendo de la situación (1). La capacidad de regeneración hepática es extraordinaria, ya que es capaz de recuperar un tamaño óptimo tras hepatectomías de hasta el 70%. La duración de este periodo de regeneración es relativamente corta, estimándose en 7-10 días en animales y en 3-6 meses en humanos (2,3). Este proceso, sin embargo, es dependiente de la edad (4), así como del estado en que se encontrara el hígado previamente a la resección (5).

A diferencia de otros tejidos con capacidad manifiesta de regeneración como son la médula ósea o la piel, en el proceso de regeneración hepática no intervienen células madres (stem cells), sino que ésta se produce a partir de la división de todas las células maduras remanentes: hepatocitos, células epiteliales biliares, células endoteliales fenestradas, células de Kupffer y células de Ito. Todas ellas proliferan para restablecer el tejido perdido, aunque la velocidad a la que lo hace cada una es diferente, siendo los hepatocitos los primeros en responder (Fig. 1).

Figura 1. Secuencia de la síntesis de DNA para cada tipo de célula tras la hepatectomía de ratas (6)



Etapas de la regeneración hepática

Existen numerosos factores bioquímicos implicados en la regeneración hepática, aunque sólo algunos de ellos han demostrado inducir la proliferación de los hepatocitos in vitro (7,8). La investigación en este sentido ha aumentado mucho en los últimos años tras el aislamiento y diferenciación de varios de estos factores y el conocimiento de que la variación de sus concentraciones plasmáticas, tanto de los que tienen capacidad estimuladora como inhibitoria, es uno de los principales factores de regulación del proceso de regeneración tras la lesión hepática (Tabla 1).

Tabla 1. Principales factores implicados en la regeneración hepática

Molécula	Principal origen endógeno	Función
IL-6	Células no parenquimatosas del hígado	Priming
TNF α	Células no parenquimatosas del hígado	Priming
TGF α	Células no parenquimatosas del hígado y hepatocitos	Mitógeno
EGF	Glándulas de Brunner	Mitógeno
HGF	Células no parenquimatosas del hígado	Mitógeno
ALR	Hepatocitos	Mitógeno/Comitogeno
Insulina	Células β del páncreas	Comitógeno

El proceso de regeneración hepática es muy complejo, estando constituido por una serie de etapas consecutivas: iniciación o priming, proliferación y terminación. A continuación se describe más detalladamente cada una de estas etapas.

Iniciación o priming

En condiciones normales, en el hígado menos del 0.01% de los hepatocitos se están dividiendo. Sin embargo, en un momento determinado y como reacción a diferentes estímulos, se inicia un proceso de cooperación entre los diferentes factores que permite de algún modo a los hepatocitos superar los puntos de control del ciclo celular y pasar de la fase G0 (en estado de reposo) a la fase S (fase del ciclo celular donde se produce la síntesis de ADN). De tal modo que tras las primeras 24 horas post-agresión se observa un pico en la síntesis de ADN y, posteriormente, la proliferación de los hepatocitos (9,10). Esa cooperación entre los factores no es más que proceso de preparación de la regeneración hepática al que se le denomina priming

y que permite a las células hepáticas comenzar la replicación y responder a los factores de crecimiento. El priming ocurre durante las primeras 4 horas tras la agresión tisular e implica la activación de diversos genes. Estos genes están asociados con la síntesis de factores de transcripción, respuestas inflamatorias, modificaciones de la matriz extracelular y del citoesqueleto y regulación de los ciclos celulares (11,12). Las citoquinas, principalmente la Interleucina 6 (IL-6) y el Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF- α), también aparecen como elementos imprescindibles en estos mecanismos iniciales de la regeneración la hepática (13,14).

Proceso de proliferación celular

Tras el proceso de priming, los hepatocitos están ya preparados para responder a los factores de crecimiento, que son moléculas que poseen actividad mitogénica. Estos factores son capaces de inducir la proliferación por sí mismos, actuando a través de una vía directa que no precisa de otros agentes adicionales para estimular la división celular.

Los principales factores mitogénicos descritos, y con los cuales más se ha experimentado hasta el momento son los siguientes:

- Factor de crecimiento hepático (HGF).
- Factor de crecimiento transformante beta (TGF- β).
- Factor de crecimiento epidérmico (EGF), especialmente el Factor de crecimiento similar a la heparina (HB-EGF).
- Anfiregulina.
- Estimulante de la regeneración hepática (ALR).

Aunque estos mitógenos son autosuficientes para iniciar la síntesis de ADN, existen otros factores que modulan a la vez sus efectos. Estas sustancias, conocidas como comitógenos, tienen dos características (15): potencian el efecto de los mitógenos y no son capaces por si mismas de iniciar la proliferación de los hepatocitos. Los comitógenos más estudiados son los neurotransmisores y las hormonas, destacando entre todos ellos la insulina, de la cual se ha demostrado que acelera considerablemente el proceso de regeneración hepática cuando se combina con los mitógenos (16).

De todos los descritos en este apartado, son dos los sistemas de señales que parecen estar más directamente implicados en la regeneración hepática: el Factor de crecimiento hepático (HGF) junto con su receptor c-Met y el Factor de crecimiento epidérmico (EGF) (17).

Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento son un conjunto de sustancias, fundamentalmente de naturaleza polipeptídica, que junto con las hormonas y los neurotransmisores desempeñan un importante papel en la comunicación intercelular. Su función principal es la del control externo del ciclo celular, propiciando el abandono de la quiescencia celular (G0) y la entrada de la célula en las fases del ciclo celular previas a la síntesis de ADN. Además, son una parte fundamental en la regulación de la migración celular, la diferenciación celular y la apoptosis (18).

Actúan de forma no enzimática, como señales intercelulares que modulan la función celular, regulando el crecimiento, la diferenciación y el metabolismo celular. El mecanismo exacto por el que los factores de crecimiento actúan es a través de la vía de transducción de señales (vía del segundo mensajero), y por tanto son considerados como los primeros mensajeros. En este proceso, el ligando se une a un receptor específico de la superficie de membrana celular que se encarga de transmitir la señal al interior de la célula y provocar reacciones en cadena intracelulares. Estas señales se transmiten a través de una cascada de moléculas que son activadas-desactivadas de forma secuencial para provocar una respuesta celular que llevará a la regulación de su crecimiento, división, apoptosis, respuesta a los estímulos del estrés y la reparación celular. Que realice una u otra función va a depender del factor de crecimiento involucrado y del estado fisiológico de la célula (18-20).

Objetivos

Evaluar la eficacia y seguridad de la administración de factores de crecimiento para estimular la regeneración hepática.

Material y Métodos

Tipo de estudio

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia

Se construyeron estrategias de búsquedas con el objetivo de conseguir una alta sensibilidad. Las estrategias se describen en el Anexo I y están adaptadas a cada base de datos bibliográfica (MEDLINE y EMBASE). Se revisaron artículos publicados desde 1999 hasta septiembre de 2006.

Para la elaboración del informe se llevó a cabo también una búsqueda en la bases de datos Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews), Centre for Reviews and Dissemination (CRD). En ellas, la estrategia de búsqueda se realizó en texto libre, empleando los siguientes términos: “growth factors”, “liver regeneration” y “liver resection”.

También se llevó a cabo una búsqueda libre en Internet, aplicando una estrategia similar a la descrita anteriormente pero utilizando, además, los mismos términos en español.

Por último, se realizó también una búsqueda secundaria, a partir de la bibliografía de algunos artículos y búsqueda manual en revistas especializadas

Criterios de inclusión de los artículos

Diseño: No se ha excluido ningún artículo por motivos de diseño.

Población: No se excluyó ningún estudio basándose en la población del mismo.

Intervención: Aplicación y/o administración de cualquier Factor de crecimiento, sólo o combinado con alguna otra intervención, para favorecer la regeneración hepática.

Estrategia de comparación: Cualquier alternativa, incluido el uso de placebo o la ausencia de intervención en el grupo control. También se incluyeron los estudios no controlados.

Resultados estudiados: Variables clínicas, radiológicas, de seguridad y/o medida de la calidad de vida.

No se ha limitado la búsqueda por idiomas.

Resultados

Los resultados se exponen por separado para cada uno de los factores de crecimiento para los que se ha encontrado algún tipo de información.

En ningún caso se han localizado estudios realizados en humanos que evalúen cualquier aspecto relacionado con la administración de factores de crecimiento para favorecer la regeneración hepática. Sí se han localizado varios estudios en fases preclínicas, aunque no es objetivo de este informe evaluar de modo detallado este tipo de trabajos. A continuación se expone para cada factor una breve descripción de la investigación llevado a cabo hasta ahora y las posibilidades más inmediatas de desarrollo en base a los resultados de las fases preclínicas de desarrollo.

Factor de crecimiento hepático (HGF)

El factor de crecimiento hepático (HGF) es considerado uno de los principales agentes implicados en la regeneración hepática, junto con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (21). Aislado por primera vez en 1987 por Nakamura, además de ser un potente agente mitógeno que induce la síntesis de DNA tanto in vivo como in vitro, se considera un factor morfogénico y angiogénico (22,23), ya que el HGF estimula la proliferación, migración y morfogénesis de las células tras su unión específica al receptor c-Met, una proteína con actividad tirosin-kinasa compuesta por dos subunidades (24).

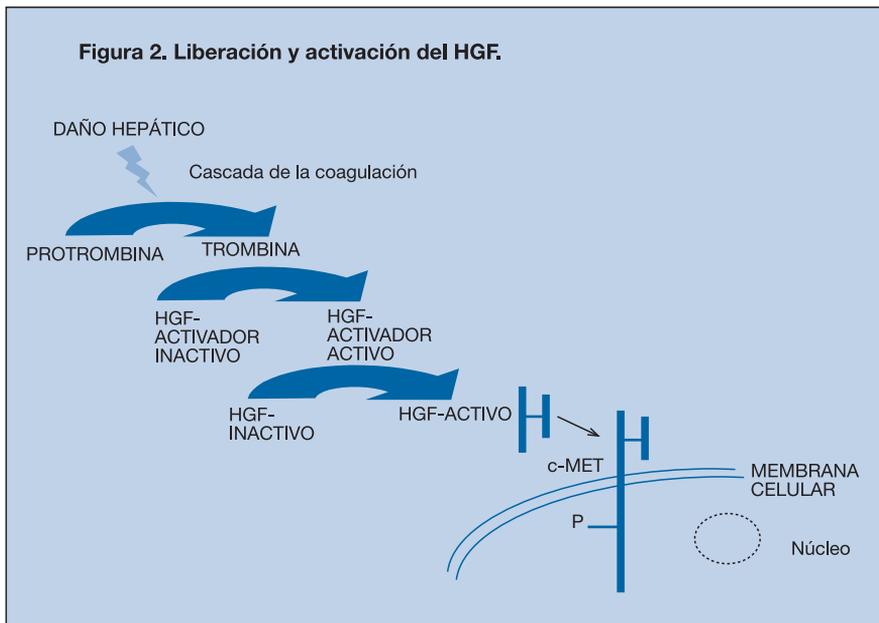
Tras la resección hepática, se produce un incremento de sus niveles plasmáticos, tanto en humanos como en animales (25,26), si bien se ha observado que estos niveles no se correlacionan bien con el grado de regeneración hepática (27). Son numerosos los factores que influyen en este aumento de su concentración plasmática:

- El hígado es el principal órgano a través del cual el HGF es eliminado de la circulación; como tras una agresión hepática disminuye la masa hepática funcional, también lo hacen sus funciones y por tanto la tasa de aclaramiento del HGF, aumentando así sus niveles séricos (28).
- Más importante que el anterior, es que los niveles de HGF elevados podrían ser el resultado del proceso de regeneración hepática como tal (29,30).

En los últimos años se han publicado diversos estudios realizados en animales (fases preclínicas) donde el HGF ha demostrado ser capaz de estimular la regeneración hepática tras la resección (31-33) y facilitar la reparación del hígado en estados de fibrosis (34).

Junto con las anteriores y también en fases muy preliminares de desarrollo, existen otras estrategias terapéuticas relacionadas con el HGF, y que no son propiamente la administración exógena de éste:

1. Estrategias de transferencia génica: debido al rápido aclaramiento que sufre el HGF, con una vida media de sólo 3-5 minutos (35), se ha apuntado que la administración de HGF exógeno no permitiría mantener niveles séricos elevados de manera continúa, incluso a pesar de inyecciones repetidas, y por ello se han ensayando estrategias de transferencia génica que permitan una expresión persistente de la proteína HGF in vivo. Los resultados de estos estudios son muy prometedores (36,37).
2. Administración de heparina: la heparina ha demostrado tener afinidad por el HGF, de tal modo que forma heterodímeros con él, impidiendo su eliminación y permitiendo un incremento de los niveles séricos de HGF (38). Por este motivo, se ha ensayado la administración de diferentes dosis de heparina con el fin de aumentar los niveles de HGF circulantes y promover así la proliferación de los hepatocitos y de la regeneración, obteniéndose igualmente resultados muy alentadores (39).
3. Activador del HGF (rhHGF-A): en el hígado, el HGF es sintetizado y secretado de forma inactiva en forma de precursor que posteriormente es convertido en un heterodímero activo por enzimas proteolíticas (40,41) (Fig. 2). Entre estas enzimas cabe destacar el papel que juega el HGF-activador (HGF-A), que se convierte así en un regulador de la función del HGF. Basándose en esta circunstancia se han desarrollado formas recombinantes de esta molécula (rhHGF-A) que han demostrado estimular la regeneración hepática en estudios preclínicos (42,43).



Factor de crecimiento transformante beta (TGF- β)

En el hígado sano, el TGF- β tiene dos funciones: inhibición del crecimiento e inducción de la apoptosis (44,45). Tras producirse un daño hepático, se incrementa su producción, que tiene lugar principalmente en las células no parenquimatosas (46). Se conoce que esta molécula está involucrada principalmente en las fases terminales de la regeneración hepática, ya que induce la inhibición del crecimiento mediante el secuestro de las células en la fase G1 del ciclo de multiplicación celular (47). Por tanto, las opciones terapéuticas para fomentar la regeneración hepática que se basan en su efecto están dirigidas a inhibir su función, intentando modularla de varias formas:

1. Anticuerpo monoclonal contra el TGF- β : en un ensayo en roedores, la administración de un anticuerpo monoclonal contra el TGF- β tras realizarse una hepatectomía, mostró una mejora de la regeneración hepática, tanto a nivel morfológico como funcional (48).

2. Receptor del TGF truncado: se trata de intentar bloquear específicamente su efecto haciendo que las células hepáticas expresen en su membrana una forma alterada del receptor del TGF. Existen en este sentido experiencias muy preliminares en animales sobre terapia génica para este receptor del TGF truncado que sugieren que podría mejorar la cirrosis, la función hepática y la regeneración de los hepatocitos (49).

Factor de crecimiento epidérmico (EGF)

Dentro de la amplia familia de los factores de crecimiento epidérmico existen numerosas moléculas, de las cuales la más estudiada en el contexto de la regeneración hepática es el factor de crecimiento similar a la heparina (HB-EGF). De hecho, tras una hepatectomía o lesión hepática, se produce un rápido incremento del ARN mensajero del HB-EGF en las células de Kupffer y en las células endoteliales sinusoidales, con niveles máximos alcanzados al cabo de seis horas (50), es decir, más rápidamente que para la mayoría del resto de factores. Experimentalmente, la administración exógena del HB-EGF estimula la síntesis de ADN en los hepatocitos de roedores, tanto *in vitro* (51) como *in vivo* (52). Además, se ha observado que la sobreexpresión del HB-EGF en los hepatocitos de roedores transgénicos acelera la proliferación *in vivo* de los hepatocitos tras una hepatectomía parcial (53).

Anfiregulina

Además del EGF, ya se ha comentado que el papel que juega su receptor, denominado EGF-R, es igualmente relevante y que por tanto éste ha sido objeto de numerosas investigaciones. Se han identificado distintos ligandos del EGF-R, incluyendo la anfiregulina. La anfiregulina se expresa tempranamente (aproximadamente en 30 minutos) durante la regeneración hepática tras un transplante. Además se ha observado que la regeneración está sustancialmente disminuida en ratas con una delección homocigótica de anfiregulina (54). Todo estos hechos sugieren que la anfiregulina juega un papel único que no puede ser sustituido por el resto de ligandos del EGF-R y por tanto se objetiva como una de las dianas terapéuticas más interesantes dentro de este subgrupo.

Estimulante de la regeneración hepática (ALR)

Es uno de los factores más recientemente descubiertos. A diferencia de otros mitógenos completos, el ALR no ha sido capaz de demostrar que estimule el crecimiento de los hepatocitos *in vitro* (55) y varios estudios lo han definido como comitógeno, aunque las últimas investigaciones sugieren que podría estimular el crecimiento mediante una vía directa (56). El ALR está ausente del plasma de los animales adultos, pero tras una hepatectomía, su concentración aumenta exponencialmente, alcanzando la Cmax tras las doce primeras horas. Uno de los estudios muestra además un incremento de estas moléculas en pacientes con cirrosis y carcinomas (57). Existen pocas evaluaciones experimentales aún; en el estudio más completo y reciente con este factor, se describe un modelo animal con fibrosis hepática al cual se le administró intraperitonealmente plásmido recombinante de ALR, observándose un incremento de la regeneración hepática, revirtiendo además la progresión a fibrosis (58).

Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

Su acción mitógena la realiza principalmente sobre las células endoteliales sinusoidales (59). Existen experiencias, llevadas a cabo en animales, que muestran como la administración intravenosa de vectores de adenovirus recombinantes con el VEGF parece estimular el crecimiento hepático tras hepatectomías (60) de igual modo que lo hace la administración del VEGF directamente (61).

Seguridad

Debido a las etapas tan prematuras de desarrollo en la que se encuentran todas estas líneas de investigación, la información sobre datos de seguridad es aún muy escasa. Sin embargo, no hay que olvidar que el análisis de la seguridad de una nueva intervención es siempre importante, máxime en situaciones como ésta donde se desconoce incluso si existe utilidad terapéutica.

La principal preocupación en cuanto a la seguridad de estos factores es el papel que pudiera jugar su administración en el desarrollo de tumores y que debe ser investigada de forma más detallada, debido a la gravedad de sus consecuencias. Además, algunos estudios preclínicos han puesto de manifiesto que la administración exógena de HGF recombinante ha causado efectos adversos extrahepáticos, principalmente de origen renal (62).

Por el momento, lo único que se puede afirmar es que se desconoce, seguramente debido a las fases tan preliminares de desarrollo en las que se encuentran los estudios, si la administración exógena de los factores de crecimiento está exenta de graves problemas

Discusión

La investigación en el campo de la regeneración hepática ha experimentado un gran avance en los últimos años. Este avance se ha basado fundamentalmente en el desarrollo de modelos animales y se ha producido entre otras razones debido al gran interés que suscita la posibilidad de su aplicación a la clínica en distintos niveles (1). En este sentido, numerosos compuestos se han propuesto para potenciar la regeneración hepática, destacando entre todos ellos los factores de crecimiento. Dentro de estos, aunque es el TGF el que mejor correlaciona sus niveles plasmáticos con la síntesis de DNA, es el HGF el considerado como el factor de crecimiento más potente (16).

La mayoría de los factores evaluados se han mostrado eficaces tanto *in vitro* como en animales de experimentación y, teóricamente, su aplicación podría incrementar las posibilidades de supervivencia en el caso de los trasplantes hepáticos o en casos de lesión masiva aguda inducida por hepatotóxicos. Sin embargo, el hecho de que aún no se hayan realizado estudios en humanos impide concluir que se hayan producido avances reales a nivel terapéutico. Otras terapias también muy prometedoras, como es el caso de la administración de insulina y el glucagón en la regeneración hepática tras el fallo hepático fulminante, mostraron un papel más que relevante en los modelos experimentales y sin embargo, posteriormente los ensayos aleatorizados demostraron que la combinación de estas dos hormonas no proporcionaba efecto beneficioso en los pacientes.

Paralelamente al avance en el conocimiento de la aplicación de los factores de crecimiento mediante procedimientos más o menos clásicos, se han producido también importantes progresos en el conocimiento de su aplicación a través de la terapia génica. En este tipo de terapia, los genes son incorporados dentro de vectores apropiados que facilitan su entrada y función dentro de las células. Un número considerable de estudios preclínicos están siendo llevados a cabo en este sentido con resultados muy prometedores; sin embargo habría que ser muy cautos respecto a este tipo de tecnología, ya que a veces sus expectativas se han exagerado, sin tener en cuenta que en la actualidad se trata de una técnica en fase experimental.

A pesar de todos los inconvenientes anteriormente expuestos, es deseable e incluso obligada la continuidad de la investigación en el campo de los factores de crecimiento, ya que el abanico de posibilidades de aplicación terapéutica en el campo de la hepatología es muy atractivo, incluyendo:

1. Resección de tumores hepáticos primarios, principalmente carcinomas hepatocelulares.
2. Resección de metástasis hepáticas.
3. Fallo hepático agudo grave y fulminante de origen viral o tóxico: en este proceso, el proceso de necrosis masivo no es compensado por los intentos de regeneración hepática, que de poder favorecerse, permitiría la restitución a la normalidad del parénquima hepático.
4. Trasplante hepático de donante vivo: este tipo de trasplante está limitado, entre otras causas, por la necesidad de aportar una masa hepática mínima al receptor y respetar igualmente una masa crítica en el donante, capaz de soportar la función hepática hasta que el proceso de regeneración le devuelve a su situación basal.
5. Facilitar la recuperación y el éxito de los trasplantes con injerto dividido.

Junto con los factores de crecimiento, existen otras líneas de investigación en este campo no menos atractivas e incluso en algunos casos en fases más avanzadas de desarrollo:

- Mecanismos de protección hepática ante la lesión: en este sentido, existe gran interés en el potencial de moléculas como la Cardiotrofina-1. Esta molécula pertenece a la familia de la IL-6 y se ha reconocido en años recientes por sus propiedades antiapoptóticas, actuando como “una barrera protectora natural” del hígado y se han descrito sus propiedades mediadoras en la regeneración (63). En la actualidad se está investigando sus propiedades protectoras en la lesión de isquemia-reperfusión que sufren los injertos hepáticos y se pretende aplicar en el uso de hígados subóptimos, sobre todo por esteatosis, que actualmente son rechazados para trasplante.
- Infusión por vía portal de células troncales: aunque es un campo claramente diferenciado del de los factores de crecimiento, suscita gran interés clínico, incluso mayor que estos últimos en algunas subpoblaciones concretas, como por ejemplo la de los pacientes con hepatocarcinomas (64).

Conclusiones

Los avances en la comprensión de los mecanismos involucrados en la regeneración hepática, han permitido que numerosos compuestos se perfilen como terapias futuras para promover la regeneración hepática. Sin embargo, y pesar de que los resultados en los estudios preclínicos son muy alentadores, aún es pronto para emitir ningún juicio al respecto, ya que todo se encuentra en fases muy preliminares de desarrollo, lo que impide concluir cualquier dato sobre la eficacia y seguridad de su aplicación en humanos.

Referencias

1. Cascales M, Bataller R, Cuervas Mons V. Mecanismos de Hepatotoxicidad. Madrid: Real Academia de Doctores. Fundación José Casares Gil; 2006.
2. Court FG, Wemyss-Holden SA, Dennison AR, Madden GJ. The mystery of liver regeneration. *Br J Surg.* 2002; 89: 1089-95.
3. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Kohno H, Nakamura T. Human liver regeneration after major liver hepatic resection. A study of normal liver and livers with chronic hepatitis and cirrosis. *Ann Surg.* 1987; 206: 30-69.
4. Steer CJ. Liver regeneration. *FASEB J.* 1995; 9: 1396-1440.
5. Black D, Lyman S, Heider TR, Behrns KE. Molecular and cellular features of hepatic regeneration. *J Surg Res.* 2004; 117(2): 306-15.
6. Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science.* 1997; 276: 60-6.
7. Leevy CB. Abnormalities of liver regeneration. *Dig Dis.* 1998; 16: 88-98.
8. Selden Ac, Hodgson HJ. Growth factors and the liver. *Gut.* 1991; 32: 601-3.
9. Rozga J. Hepatocyte proliferation in health and in liver failure. *Med-Sci Monit.* 2002; 8: 32-8.
10. Michalopoulos GK: Liver regeneration: molecular mechanism of growth control. *FASEB J.* 1990; 4: 176-87.
11. Fausto N, Mead JE, Braun L, Thompson NL, Panzica M, Gollete M et al. Proto-oncogene expression and growth factors during liver regeneration. *Symp Fundam Cancer Res.* 39: 69-86.
12. Su AI, Guidotti LG, Pezacki JP, Chisari FV, Schultz PG. Gene expression during the priming phase of liver regeneration after partial hepatectomy in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 1181-6.
13. Fausto N. Liver regeneration. *Hepatology* 2006; 43: S45-S53.
14. Taub R. Hepatic regeneration. En: Zakim D, Boyer T editores. *Hepatology.* Elsevier; 2003. pp 31-48.
15. Fausto N, Laird AD, Weber EM. Role of growth factors and cytokines in hepatic regeneration. *FASEB J.* 1995; 9: 1527-36.
16. Klein D, Schubert T, Horch RE, Jauch KW, Jeschke MG. Insulin treatment improves hepatic morphology and function through modulation of hepatic signals after severe trauma. *Ann Surg.* 2004; 240: 340-9.

17. Tomiya T, Ogata I, Fujiwara K. Transforming growth factor alpha levels in liver and blood correlate better than hepatocyte growth factor with hepatocyte proliferation during liver regeneration. *Am J Pathol.* 1998; 153: 955-61.
18. Harrison. *Principios de Medicina Interna.* 15ª ed. Madrid: Mc Graw Hill; 2005.
19. Martínez-Carpio PA, Navarro Moreno MA. Factores de crecimiento, lesión celular, Proteincinasas dependiente de ciclinas y sus inhibidores: su relevancia en la patología molecular del cáncer humano. *Medicina Clínica (Barc).* 2003; 120(7): 265-71.
20. Hanley RM, Steiner AL. El sistema de segundo mensajero para hormonas peptídicas. *Hospital Practice.* 1990; 1(5): 9-22.
21. Kmiec Z. Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2001; 161: 151.
22. Nakmura T, Nishizawa T, Hagiya M. Molecular cloning and expresión of human hepatocyte growth factor. *Nature* 1989; 342: 440-3.
23. Kosai K, Matsumoto K, Funakoshi H. Hepatocyte growth factor prevents endotoxin-induced lethal hepatic failure in mice. *Hepatology* 1999; 30: 151-2.
24. Bottaro DP, Rubin JS, Faletto DL, Chan AML, Kmiecik TE, VandeWoude GF et al. Identification of the hepatocyte growth factor receptor as the c-met proto-oncogene product. *Science* 1991; 251: 802-4.
25. Eguchi S, Yanaga K, Okudaira S, Sugiyama N, Miyamoto S, Furui J et al. Changes in serum levels of hepatocyte growth factor in patients undergoing adult-to-adult living-donor liver transplantation. *Transplantation.* 2003; 76: 1769-70.
26. Yamada Y, Kirillova I, Peschon JJ, Fausto N. Initiation of liver growth by tumor necrosis factor: deficient liver regeneration in mice lacking type I tumor necrosis factor receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997; 94(4): 1441-6.
27. LaBrecque D. Liver regeneration: A picture emerges from the puzzle. *Am J Gastroenterol.* 1994; 89(Suppl): S86.
28. Shiota G, Okano J-I, Kawasaki H, Kawamoto T, Nakamura T. Serum hepatocyte growth factor levels in liver diseases: clinical implications. *Hepatology* 1995; 21: 106-12.
29. Oe H, Kaido T, Mori A, Onodera H, Imamura M. Hepatocyte growth factor as well as vascular endothelial growth factor gene induction effectively promotes liver regeneration after hepatectomy in Solt-Farber rats. *Hepatogastroenterology.* 2005; 52: 1393-7.
30. Ciecierski R, Wisniewski M, Paczek L.. Liver regeneration. *Pol Merkuriusz Lek.* 2005; 18: 473-7.

31. Yoshihawa A, Seto SI. Hepatocyte growth factor accelerates compensatory hyperthropy caused by portal branch ligation in normal and jaundiced rats. *J Surg Res.* 1999; 85: 115-9.
32. Mizuki N, Noboru H, Satoko S, Shoji H, Ryosuke M, Yuji S et al. Hepatocyte growth factor and transforming growth factor b contribute to regeneration of small-for-size liver graft immediately after transplantation. *Transpl Int.* 2003; 16: 814-9.
33. Satoru H, Akio I, Hirofumi U, Akihiro M, Yoshihiro T, Masatsugu N et al. Hepatocyte growth factor accelerates the proliferation of hepatic oval cells and possibly promotes the differentiation in a 2-acetylaminofluorene/partial hepatectomy model in rats. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2005; 20: 1753-61.
34. Fukunaka Y, Hirose T, Yamaoka Y, Tabata Y. Atrial on regeneration therapy of rat liver cirrhosis by controlled release of hepatocyte growth factor. *J Control Release.* 2003; 88: 193-200.
35. Okano J, Shiota G, Matsumoto K. Hepatocyte growth factor exerts a proliferative effect on oval cells through the PI3K/AKT signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 309: 298-304.
36. Xue F, Takahara T, Yata Y, Kuwabara Y, Shinno E, Nonome K, et al. Hepatocyte growth factor gene therapy accelerates regeneration in cirrhotic mouse after hepatectomy. *Gut* 2003; 52: 694-700.
37. Satoru O, Kazuhisa U, Mikihito N, Kentaro U, Makoto I. Combination gene therapy of HGF and truncated type II TGF-b receptor for rat liver cirrhosis after partial hepatectomy. *Surg.* 2006; 139: 563-73.
38. Nakao T, Arii S, Kaido T, Mori A, Murata T, Immura M. Heparin accelerates liver regeneration following portal branch ligation in normal and cirrhotic rats with increased hepatocyte growth factor levels. *J Hepatol.* 2002; 37: 87-92.
39. Moreno E, Meneu JC, Calvo J, Perez B, Sesma AG, Manrique A, et al. Modulation of hepatocyte growth factor plasma levels in relation to dose of exogenous heparin administered. Study in rats. *Trans Proc.* 2005; 37: 3943-7.
40. Naka D, Ishi T, Yoshiyama Y, Miyazawa K, Hara H, Hishida T. Activation of hepatocyte growth factor by proteolytic conversion of a single chain form to a heterodimer. *J Biol Chem.* 1992; 267: 201-14.
41. Miyazawa K, Shimomura T, Naka D, Kitamura N. Proteolytic activation of hepatocyte growth factor in response to tissue injury. *J Biol Chem.* 1994; 269: 8966-78.
42. Hidesuke Y, Masaki K, Takeshi H, A-Hon Kwon, Yasuo K, Tadayoshi O. Administration of rhHGF-Activator via portal vein stimulates the regeneration of cirrhotic liver after partial hepatectomy in rats. *Journal of Surgical Research.* 2006; 130, 38-44.

43. Mohammed FF, Pennington CJ, Kassiri Z, Rubin JS, Soloway PD, Rither U et al. Metalloproteinase inhibitor TIMP-1 affects hepatocyte cell cycle via HGF activation in murine liver regeneration. *Hepatology*. 2005; 41: 857-67.
44. Oberhammer F, Bursch W, Parzefall W, Breit P, Erber E, Stadler M et al. Effect of transforming growth factor beta on cell death of cultured rat hepatocytes. *Cancer Res*. 1991; 51: 2478-85.
45. Oberhammer FA, Pavelka M, Sharma S, Tiefenbacher R, Purchio AF, Bursch W. Induction of apoptosis in cultured hepatocytes and in regressing liver by transforming growth factor beta 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992; 89: 5408-12.
46. Malik R, Selden C, Hodgson H. The role of non-parenchymal cells in liver growth. *Semin Cell Dev Biol*. 2002; 13: 425-31.
47. Nguyen LN. Transforming growth factor-beta differentially regulates oval cell and hepatocyte proliferation. *Hepatology*. 2007; 45: 31-41.
48. Deneme MA, E OK, Akcan A, Akyildiz H, Souyer I, Muhtaroglu S. Single dose of anti-transforming growth factor-beta1 monoclonal antibody enhances liver regeneration after partial hepatectomy in biliary-obstructed rats. *J Surg Res*. 2006; 136(2): 280-7.
49. Ozawa S, Uchiyama K, Nakamori M, Ueda K, Iwahashi M, Ueno H et al. Combination gene therapy of HGF and truncated type II TGF receptor of rat liver cirrhosis after partial hepatectomy. *Surgery*. 2006; 139: 563-73.
50. Kiso S, Kawata S, Tamura S, Higashiyama N, Ito N, Tsushima H et al. Role of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor as a hepatotrophic factor in rat liver regeneration after partial hepatectomy. *Hepatology*. 1995; 22: 1584-90.
51. Kiso S, Kawata S, Tamura S, Higashiyama N, Ito N, Tsushima H et al. Expression of heparin-binding EGF-like growth factor in rat liver injured by carbon tetrachloride or d-galactosamine, *Biochem Biophys Res Commun*. 1996; 220: 285-8.
52. Kiso S, Kawata S, Tamura S, Higashiyama N, Ito N, Tsushima H et al. Effects of exogenous human heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor on DNA synthesis of hepatocytes in normal mouse liver. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 259: 683-7.
53. Kiso S, Kawata S, Tamura S, Higashiyama N, Ito N, Tsushima H et al. Liver regeneration in heparin-binding EGF-like growth factor transgenic mice after partial hepatectomy. *Gastroenterology*. 2003; 124: 701-7.
54. Michalopoulos G, Khan Z. Liver Regeneration, Growth Factors, and Amphiregulin. *Gastroenterology*. 2005; 128: 503-6.

55. Gandhi CR, Kuddus R, Subbotin VM, Prelich J, Murase N, Rao AS et al. A fresh look augmenter of liver regeneration in rats. *Hepatology*. 1999; 29: 1435-45.
56. Liu Q, Yu HF, Sun H, Ma HF. Expression of human augmenter of liver regeneration in pichia pastoris yeast and its bioactivity in vitro. *World J Gastroenterol*. 2004; 10: 3188-90.
57. Hasler WE, Schlott T, Theklen P, Hellerbrand C, Bataille F, Lichtenauer M et al. Expression of augmenter of liver regeneration (ALR) in humans liver cirrhosis and carcinoma. *Histopathology*. 2005; 47: 57-66.
58. Liu Q, Yu HF, Sun H, Ma HF. Effects of augmenter of liver regeneration recombinant plasmid on rat hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2005; 11: 2438-44.
59. Maharaj AS, Saint-Geniez M, Maldonado AE, D Amore PA. Vascular endothelial growth factor localization in adult. *Am J Pathol*. 2006; 168: 639-48.
60. Oe H, Kaido T, Mori A, Onodera H, Imamura M. Hepatocyte growth factor as well as vascular endothelial growth factor gene induction effectively promotes liver regeneration after hepatectomy in Solt-Farber rats. *Hepatogastroenterology*. 2005; 52: 1393-7.
61. Assy N, Spira G, Paizi M, Shenkar L, Kraizer Y, Cohen T et al. Effect of vascular endothelial growth factor on hepatic regenerative activity following partial hepatectomy in rats. *J Hepatol*. 1999; 30(5): 911-5.
62. Kusumoto K, Ido A, Moriuchi A, Katasura T, Kim I, Takahama Y et al. Repeated intravenous injection of recombinant human hepatocyte growth factor ameliorates liver cirrhosis but causes albuminuria in rats. *Int J Mol Med*. 2006; 17: 503-9.
63. Beraza N, Marques JM, Martinez-Anso E, Iniguez M, Prieto J, Bustos M. Interplay among cardiotrophin-1, prostaglandins and vascular endothelial growth factor in rat liver regeneration. *Hepatology*. 2005; 41(3): 460-9.
64. Esch JS, Knoefel WT, Klein M, Ghodsizad A, Fuerst G, Poll LW et al. Portal application of autologous CD133+ bone marrow cells to the liver: a novel concept to support hepatic regeneration. *Stem Cells*. 2005; 23(4): 463-70.

Anexo I. Estrategia de búsqueda

MEDLINE

- #1. Insulin-Like-Growth-Factor-I"/ all subheadings
- #2. Insulin-Like-Growth-Factor-II"/ all subheadings
- #3. 1 or #2
- #4. "Insulin-Like-Growth-Factor-Binding-Proteins"/ all subheadings
- #5. 3 or #4
- #6. Liver-Regeneration"/ all subheadings
- #7. INSULIN LIKE GROWTH FACTOR" or IGF) and (LIVER near3 REGENERATION)
- #8. Receptor-IGF-Type-1"/ all subheadings
- #9. 3 or #4 or #8
- #10. #6 and #9
- #11. #7 or #10
- #12. explode "Growth-Substances"/ all subheadings
- #13. #12 and #6
- #14. (#12 and #6) in mjme
- #15. #11 or #14
- #16. (tg=animals) not (tg=humans)
- #17. #15 not #16

EMBASE

- #1. ('insulin like growth factor':ti OR igf:ti) AND (liver:ti AND regeneration:ti OR ('liver *1 regeneration':ti))
- #2. 'growth factor'/exp/mj
- #3. 'liver regeneration'/exp/mj
- #4. 'liver resection'/de
- #5. #3 OR #4

I.S.B.N.: 978-84932545-7-5



9 788493 254575

Precio: 6 €



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO

www.msc.es