



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



XXXVII CONGRESO ANUAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Modulación de la regeneración hepática: futuras aplicaciones terapéuticas en hepatología

Matías A. Ávila* y Carmen Berasain

Área de Hepatología y Terapia Génica, CIMA, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona, España

Introducción

La enorme capacidad regeneradora del hígado tras la pérdida parcial de su masa funcional es bien conocida tanto en el ámbito experimental como en el clínico¹⁻⁴. Esta potente respuesta conservada en la escala evolutiva posiblemente se desarrolló como mecanismo de defensa frente a agentes xenobióticos y metabolitos endógenos potencialmente tóxicos. Observaciones experimentales realizadas en roedores hace más de 80 años mostraron cómo la resección de dos tercios del parénquima hepático desencadenaba una respuesta proliferativa en el tejido remanente de manera que la masa original del órgano se restauraba en 1 semana (revisado en Mortensen y Revhaug, 2011⁵). Este proceso regenerativo, observado posteriormente en numerosas especies y en el ser humano⁶, es una reacción compensatoria, ya que el tamaño finalmente alcanzado por el hígado viene determinado por la demanda metabólica del organismo y una vez que el tamaño original se ha restablecido la proliferación celular se detiene^{1,2}. Estas observaciones ponen de manifiesto la precisa regulación del proceso regenerativo, sobre todo si tenemos en cuenta la gran capacidad proliferativa del hepatocito, habiéndose estimado en roedores que una sola célula parenquimal puede generar el equivalente a 50 hígados¹. Durante las 2 últimas décadas se han identificado y caracterizado numerosos mecanismos celulares y moleculares implicados en este proceso. En estos estudios, el modelo de la heptectomía parcial (HP) del 70% realizado en rata y ratón ha sido instrumental, y su aplicación en animales genéticamente modificados ha permitido evaluar directamente el papel de genes concretos en la regeneración hepática^{5,7}. La regeneración tras una HP es un proceso tan bien regulado y sincronizado que incluso ha atraído la atención de investigadores

fuera del área de la hepatología interesados en la regulación del ciclo celular. Además de avanzar en el conocimiento de aspectos básicos de la regeneración tisular, un fin esencial de estos estudios es la identificación de dianas y herramientas terapéuticas que permitan preservar la viabilidad y estimular el crecimiento del parénquima hepático.

Situaciones clínicas en las que una deficiente respuesta regenerativa hepática puede comprometer la supervivencia del paciente incluyen el denominado síndrome “small for size” (SFSS) asociado a la cirugía de resección y trasplante⁸⁻¹⁰, y el fallo hepático agudo, o hepatitis fulminante inducida por virus, procesos autoinmunes o fármacos^{11,12}. El SFSS ocurre cuando la cantidad y funcionalidad de la masa hepática remanente tras una HP, practicada generalmente para eliminar tumores hepáticos o metástasis de tumores colorectales, no es suficiente para mantener las funciones hepáticas biosintéticas y excretoras⁸. El SFSS también puede ocurrir después del trasplante hepático parcial, cuando el tamaño del hígado remanente o el del injerto es demasiado pequeño para subvenir las necesidades metabólicas del organismo^{9,10}. En la mayoría de los casos, el hígado regenerante es capaz de limitar la pérdida de hepatocitos viables, de resistir el estrés metabólico y de preservar o recobrar una adecuada función biosintética, pero hay un número significativo de pacientes (hasta un 5%) que muere por un fallo hepático tras la resección^{8,9}. Estos casos suelen estar asociados a una avanzada edad del paciente o a la existencia de una enfermedad parenquimal hepática subyacente, como la cirrosis, la esteatosis no alcohólica o la inducida por la quimioterapia para tumores colorectales⁹. Los mecanismos implicados en la necrosis hepatocelular que precipita el fallo hepático incluyen la hiperperfusión sinusoidal, que resulta en un estrés y congestión del parénquima, y la lesión inducida por la isquemia y reperfusión (IR)^{8,9}. La IR se puede producir tras un sangrado abundante (shock hemorrágico), o por la oclusión del flujo sanguíneo aferente o

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maavila@unav.es (M.A. Ávila).

eferente durante la cirugía. Tras un período de isquemia, la activación del complemento lleva a la activación de las células de Kupffer, la producción de especies reactivas de oxígeno y el daño del endotelio. En el período de reperfusión, la inducción de moléculas de adhesión, la liberación de citocinas y el reclutamiento de células T y polimorfonucleares, dañan la microvasculatura y promueven la inflamación mediada por las células de Kupffer, todo ello conducente a la necrosis hepatocelular^{13,14}. Por otra parte, la resección del parénquima conlleva una pérdida de la capacidad fagocítica al disminuir la población total de células de Kupffer, reduciéndose la respuesta inmune innata y aumentando la susceptibilidad al desarrollo de infecciones y sepsis, una complicación frecuente tras la cirugía de resección hepática^{10,15}. Diferentes medidas preventivas para limitar la pérdida de masa y función hepática se han propuesto para mejorar la función y recuperación del tejido hepático tras la resección. Entre éstas destaca el precondicionamiento isquémico del hígado antes de la resección, procedimiento que pone en marcha mecanismos defensivos endógenos que protegen de la muerte hepatocelular y facilitan la regeneración^{8,9}. Los mecanismos celulares y moleculares del precondicionamiento isquémico han sido también ampliamente estudiados en la última década¹⁴. Sin embargo, como ocurre con el vasto conocimiento generado sobre los mecanismos de la regeneración hepática, apenas ninguna estrategia terapéutica derivada de este conocimiento ha podido alcanzar la práctica clínica y beneficiar al paciente. Una situación similar ocurre para la hepatitis fulminante¹¹. A continuación revisaremos someramente los procesos y las moléculas esenciales que intervienen en el proceso de la regeneración hepática. Destacaremos aquellas que basándose en la evidencia experimental podrían tener una utilidad como agentes prorregeneradores y hepatoprotectores, en lo que podría calificarse como una aproximación desde la farmacognosia al problema de la falta de herramientas terapéuticas en este ámbito de la patología humana.

Circuitos moleculares implicados en la regeneración hepática

Como hemos mencionado anteriormente, la mayor parte del conocimiento sobre los mecanismos de la regeneración hepática se ha generado empleando el modelo de HP del 70% en roedores^{1,5}. Este modelo es muy controlable y de gran utilidad para conocer las señales relevantes durante el proceso puramente regenerativo, y seguramente las moléculas identificadas en él tienen un papel en la regeneración del hígado humano en las situaciones clínicas anteriormente referidas. Sin embargo hay que tener presente que en la mayoría de estas situaciones clínicas, las señales identificadas en el modelo de HP deben integrarse con los procesos patológicos subyacentes incluyendo, por ejemplo, las reacciones inflamatorias, el remodelado de la matriz extracelular, la eliminación de material necrótico acumulado durante la lesión o la edad del paciente, factores que alteran la dinámica del proceso regenerativo^{6,16-18}. En cualquier caso, lo que han demostrado estos estudios en el modelo de HP es que la regeneración hepática es un proceso muy complejo, que requiere la activación secuencial de múltiples mecanismos e interac-

ciones entre los diferentes tipos celulares presentes en el parénquima hepático. Estudios pioneros en el campo sugirieron que el mero incremento en el flujo portal por unidad de masa hepática tras la hepatectomía contribuiría significativamente a activar el proceso regenerativo^{4,5}. Sin embargo, es importante mencionar aquí que en casos de resección amplia o de un tamaño reducido del injerto, el incremento excesivo de presión en la vena porta desplaza el flujo sanguíneo por las arterias hepáticas, resultando en la “desarterialización” funcional del tejido, lo que contribuiría al fallo hepático en el SFSS⁴. En cualquier caso, observaciones posteriores confirmaron la importancia de la circulación portal para una adecuada regeneración hepática, postulándose que los cambios hemodinámicos no eran suficientes y que la presencia en la sangre portal de moléculas tróficas era esencial para estimular la proliferación de los hepatocitos^{4,5}.

Bajando al terreno molecular, un amplio rango de mediadores cuyos niveles fluctúan tras la HP se ha implicado en el control del proceso de regeneración hepática. Éstos incluyen moléculas pequeñas y metabolitos como la noradrenalina y las sales biliares; hormonas como la insulina, el glucagón, la T₃ y los estrógenos; citocinas como el factor de necrosis tumoral-α (TNFα), la interleucina-6 (IL-6) y la cardiotrofina 1 (CT1); factores de crecimiento como el factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF), diferentes miembros de la familia del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento tumoral-β (TGFβ), que participaría en la fase de terminación de la regeneración^{1-5,16}.

En un intento de comprender mejor e integrar las señales activadas por estos mediadores de la regeneración hepática, y basándose sobre todo en estudios realizados en animales modificados genéticamente, Fausto et al propusieron en el año 2006 la existencia de 3 tipos de circuitos o redes que conectarían la función hepática con el crecimiento y la proliferación celular. Éstos serían: el circuito de las citocinas, el circuito de los factores de crecimiento y un circuito metabólico³. A esta clasificación se le han añadido recientemente nuevas moléculas como la serotonina liberada desde las plaquetas, y que ha emergido como un potente factor prorregenerativo y hepatoprotector, como comentaremos a continuación. Esta clasificación se acompaña también de una teoría que trata de explicar las interacciones secuenciales entre estos circuitos. Así, en las primeras fases del proceso regenerativo actuarían las citocinas, que se inducen como parte de la respuesta inflamatoria a la lesión. Citocinas como el TNFα contribuirían a sensibilizar a los hepatocitos a la acción mitogénica de los factores de crecimiento, mientras que otras como la IL-6 y la CT1 serían capaces de proporcionar a las células parenquimales estímulos para su supervivencia^{3,19,20}. Las citocinas promueven la entrada de los hepatocitos en el ciclo celular (paso de G0 a G1), y a continuación serían los factores de crecimiento los que estimularían la progresión del ciclo celular y la entrada de las células en la fase S de síntesis de ADN. Entre estos factores destacan el HGF y los miembros de la familia del EGF, que se comportan como mitógenos completos para los hepatocitos y que también activan potentes mecanismos de supervivencia celular^{7,19,21-23}. El denominado circuito metabólico no está tan bien definido, pero no hay dudas acerca de que la demanda metabólica impuesta sobre el hígado remanente tras la HP activa mecanismos de proliferación

celular. Entre las rutas que establecerían esta conexión está la mediada por el complejo mTOR, sensor del estado energético y nutricional de la célula e integrador de las señales activadas por factores de crecimiento a través de la ruta PI3 quinasa/Akt (PI3K/Akt)^{1,3,19}. Respecto a metabolitos concretos, se sabe que un aumento en las concentraciones de aminoácidos puede estimular la proliferación de los hepatocitos³. También se ha demostrado que fluctuaciones en los valores celulares de S-adenosilmetionina (SAMe), el donante universal de grupos metilo, pueden regular la respuesta de los hepatocitos a factores de crecimiento, sugiriendo la posible implicación de reacciones de metilación en el control de la señalización celular de estos factores^{24,25}. Sin embargo, actualmente son los ácidos biliares los metabolitos cuya implicación en la regeneración hepática se ha caracterizado con mayor detalle²⁶. Sus valores en la circulación portal y sistémica aumentan significativamente tras la HP, y la interrupción del ciclo enterohepático de estas moléculas inhibe la regeneración hepática²⁶⁻²⁸.

Los estudios realizados en animales modificados genéticamente sugieren que la falta de algunos de estos factores podría ser compensada por otros dentro del mismo circuito, al no observarse generalmente fenotipos en que la regeneración quede completamente suprimida. Esto no quiere decir que los factores cuya ausencia resulte solamente en un retraso o reducción de la regeneración no puedan alcanzar un papel relevante en un contexto clínico, en el cual la estructura y la función del hígado regenerante suelen estar comprometidas. Esta aparente redundancia conferiría un margen de seguridad que garantizaría la respuesta regenerativa.

Estimulación de la regeneración hepática desde el circuito de las citocinas

La IL-6 se produce rápidamente por las células de Kupffer al inicio de la lesión hepática y regeneración. Esta citocina parece tener un potente efecto sobre la expresión de proteínas de fase aguda en los hepatocitos y contribuiría a controlar la reacción inflamatoria aguda^{3,7}. La IL-6 no parece tener un efecto mitogénico directo sobre las células parenquimales, pero su ausencia se asocia con necrosis y fallo hepático tras la hepatectomía². Su interacción con el receptor gp130 genera señales de supervivencia en los hepatocitos a través de la activación de STAT3¹⁹ y parece jugar un papel importante en la protección conferida por el precondicionamiento isquémico en el daño inducido por IR²⁹. La observación de que la administración de IL-6 recombinante atenúa la lesión por IR sugeriría que esta citocina puede aplicarse en un contexto clínico³⁰. Sin embargo, observaciones realizadas en un modelo de daño hepático agudo por estimulación del receptor Fas, modelo clínicamente relevante, demostraron que, si bien la administración aguda (1-2 días) de IL-6 protegía el parénquima y estimulaba la regeneración, administraciones más prolongadas (5-7 días) resultaban en una mayor sensibilización al daño³¹. A la vista de estos hallazgos son necesarios estudios adicionales que establezcan los márgenes de seguridad antes de considerar el uso clínico de esta citocina para estimular la regeneración hepática.

Otro miembro de la familia de la IL-6 con gran potencial hepatoprotector es la CT1. La CT1 se expresa en los hepa-

tocitos y, como la IL-6, señala por el receptor gp130 acoplado al coreceptor LIF²⁰. Los ratones deficientes en CT1 son más sensibles al daño hepático agudo inducido por activación del receptor Fas, y la administración de un adenovirus que expresa CT1 incrementó significativamente la supervivencia de ratas sometidas a hepatectomía subtotal^{20,32}. Es interesante destacar que la CT1 es capaz de estimular significativamente la regeneración tras HP en ratas cirróticas que presentaban una reserva funcional disminuida³³. Esta citocina también protege del daño hepático inducido por IR y demostró jugar un papel clave como uno de los mediadores endógenos del precondicionamiento isquémico³⁴. Su administración en un modelo de hepatitis viral fulminante en conejos redujo el daño hepático y la inflamación, y estimuló la expresión de factores de crecimiento prorregenerativos, resultando en una mayor supervivencia de los animales tratados³⁵. Estos datos, en su conjunto, sugieren que la administración de CT1 puede constituir una buena estrategia para prevenir o paliar el daño hepático agudo en diferentes contextos; actualmente se están diseñando ensayos clínicos para evaluar la seguridad de su administración en humanos.

Estimulación de la regeneración hepática desde el circuito de los factores de crecimiento

A pesar de no ser un mitógeno para los hepatocitos, la insulina potencia significativamente el efecto proliferativo de verdaderos mitógenos como el HGF o los ligandos del EGFR¹⁶. Su presencia en la sangre portal fue demostrada esencial al observarse que la atrofia hepática inducida por la derivación experimental del flujo portal a la vena cava podría ser revertida por la administración de esta hormona^{5,16}. Este papel hepatotrófico de la insulina identificado en estudios experimentales ha sido recientemente explorado en pacientes sometidos a resección hepática. Un reciente estudio ha demostrado que la administración intensiva y automatizada de insulina mediante un páncreas artificial resultaba en una significativa reducción del daño hepático posquirúrgico, comparado con la administración manual de dosis convencionales de insulina (*insulin sliding care*)³⁶. Otro estudio reciente con una aproximación similar al anterior demostró que la administración de altas dosis de insulina en pacientes sometidos a resección hepática reducía los valores de mediadores inflamatorios, la apoptosis hepatocelular e incrementaba la disponibilidad de substratos del metabolismo energético. Estos efectos se vieron reflejados en una mejoría clínica, menor daño hepático, y menor incidencia de infecciones y complicaciones posquirúrgicas³⁷. Estas prometedoras observaciones sugieren la conveniencia de confirmar el potencial beneficioso de esta hormona en ensayos con mayor número de pacientes.

Entre los factores de crecimiento que se comportan como verdaderos mitógenos para los hepatocitos destacan, como hemos mencionado anteriormente, el HGF y los ligandos del EGFR. Estos últimos, además de activarse su expresión y participar decisivamente en la fase proliferativa de la regeneración hepática tras la HP^{1,4,7,38}, son importantes componentes de la defensa natural del hígado frente a la lesión aguda^{23,39}. Su administración como proteínas recombinantes resulta en un potente efecto hepatoprotector en modelos

de daño hepático agudo, como se ha demostrado para la anfiregulina en los modelos de inyección de CCl₄ y de activación del receptor Fas en ratones²³. El efecto del EGF o de los demás ligandos del EGFR no ha sido evaluado aún en ensayos clínicos.

El HGF es quizás el mitógeno hepático mejor caracterizado. Se produce predominantemente por las células estelares, pero también lo expresa el endotelio sinusoidal⁷. El receptor del HGF es la proteína tirosina cinasa de membrana c-met que está presente en los hepatocitos. Cuando la expresión de c-met se elimina, la regeneración hepática se ve severamente comprometida⁴. Por otra parte, la administración de HGF recombinante protege frente al daño hepático agudo inducido por activación de Fas⁴⁰, administración de CCl₄⁴¹ y shock endotóxico⁴². Además es interesante mencionar que el HGF mejora la supervivencia de ratas cirróticas sometidas a HP⁴³, sugiriendo que este factor de crecimiento mantiene sus efectos en un parénquima hepático crónicamente dañado. Todas estas observaciones preclínicas llevaron recientemente a la realización de un primer ensayo en pacientes con hepatitis fulminante⁴⁴. Este interesante estudio incluyó también una evaluación previa en animales de experimentación de las dosis y duración del tratamiento, con el fin de evitar los posibles efectos adversos del HGF sobre la función renal y cardiovascular que observaciones previas habían evidenciado⁴⁴. El ensayo clínico incluyó 4 pacientes con hepatitis fulminante que no eran elegibles para trasplante hepático, y el HGF recombinante humano se administró intravenosamente durante 14 días, seguidos de otros 14 días de observación. Los potenciales efectos adversos del HGF pudieron ser controlados con la pauta de administración establecida, pero a pesar de que 2 pacientes sobrevivieron, no se observaron efectos positivos del tratamiento sobre parámetros como la encefalopatía y el grado de lesión hepática, y no se apreciaron signos de reducción de la progresión de la enfermedad⁴⁴. Los autores sugieren varias posibilidades para explicar la falta de eficacia del HGF observada en este ensayo. Una podría ser la dosis y duración del tratamiento con HGF, que podría ser insuficiente en este tipo de pacientes. Otra posibilidad sería que la capacidad de respuesta al HGF estuviera alterada en estos hígados tan dañados, a pesar de alcanzarse concentraciones plasmáticas del factor más que suficientes para estimular sus células diana, incluidos los hepatocitos. Finalmente, los autores también contemplaron la posibilidad de que la condición de los pacientes enrolados en el estudio fuera tan crítica que su reserva hepática no fuera suficiente para ser rescatados⁴⁴. A la vista de la seguridad mostrada en este primer ensayo de administración de HGF sería, por tanto, interesante evaluar la eficacia de este factor de crecimiento en futuros ensayos clínicos que implicaran pacientes con un menor grado de deterioro de la función hepática.

Estimulación de la regeneración hepática desde el circuito metabólico

En los últimos años se ha identificado un papel esencial para los ácidos biliares en la regeneración hepática. La manipulación de los valores circulantes de estos metabolitos influye significativamente en la respuesta regenerativa; así, su administración exógena vía oral (dieta enriquecida en col-

to) acelera el proceso sin que este efecto esté asociado a la inducción de lesión hepatocelular, mientras que la interrupción de su circulación enterohepática con resinas secuestrantes en la luz intestinal atenúa significativamente el curso de la respuesta regenerativa²⁶. Tras la HP, tanto los valores circulantes como intrahepáticos de estas moléculas se elevan transitoriamente^{26,28,45-48}. Esta respuesta se ha observado también en humanos; así, las concentraciones de ácidos biliares circulantes se han correlacionado directamente con el crecimiento del lóbulo hepático no embolizado tras la embolización de la vena porta derecha⁴⁹. En los hepatocitos la interacción de los ácidos biliares con su receptor, el factor de transcripción “farnesoid X receptor” (FXR), es esencial para la supervivencia de los animales tras la HP y para que la regeneración hepática de los animales supervivientes progrese adecuadamente²⁶. Es interesante mencionar que la elevación en los valores de ácidos biliares circulantes también podría contribuir a la regeneración hepática al estimular la liberación de otros factores prorregenerativos fuera del hígado, como la arginina-vasopresina producida en el hipotálamo⁴⁶. En cualquier caso, el papel del receptor de ácidos biliares FXR parece ser clave en la regeneración hepática, su activación media la expresión de genes prorregenerativos como *Foxm1b*, y a la vez contribuye a disminuir los valores transitoriamente elevados de los propios ácidos biliares al reducir la expresión del citocromo Cyp7a1, evitando así su toxicidad⁴⁸. Recientemente se ha demostrado que la administración de agonistas sintéticos del FXR facilitaba la respuesta regenerativa que se encuentra disminuida tras la resección hepática en animales viejos⁵⁰. Estas observaciones, junto con la significativa capacidad hepatoprotectora mostrada por estas moléculas⁴⁸, sugieren que los agonistas sintéticos del FXR podrían tener una aplicación como agentes estimuladores de la regeneración hepática en el contexto clínico. Sin embargo, a la vista de sus potentes efectos sobre el metabolismo⁵¹, se necesita más investigación básica en torno a estas moléculas antes de plantear su ensayo clínico.

La serotonina, un agente hepatoprotector y prorregenerativo “fuera de carta”

Experimentos realizados hace pocos años demostraron que la regeneración hepática tras la HP se veía atenuada en ratones con trombocitopenia⁵². En este estudio se identificó que uno de los mediadores plaquetarios esenciales para la regeneración producido por las plaquetas era la serotonina, y posteriormente se comprobó que ratones deficientes en serotonina (ratones “knockout” para el gen de la enzima triptófano hidroxilasa I) también mostraban una regeneración deficiente⁵². Los efectos hepatoprotectores de la serotonina fueron extendidos a un modelo de isquemia normotérmica⁵³, y más recientemente el mismo grupo investigador demostró que un agonista sintético de los receptores de serotonina 5-HT2B rescataba al 50% de los ratones en un modelo de SFSS en el que la mortalidad era del 100%⁵⁴. Los mecanismos por los que la serotonina estimula la regeneración hepática no son del todo conocidos, pues este neurotransmisor no es un mitógeno directo para los hepatocitos en cultivo. Los receptores 5-HT2B se expresan en las células

endoteliales del sinusoides hepático y su activación podría mejorar la microcirculación hepática, lo cual facilitaría el acceso de nutrientes y factores de crecimiento a los hepatocitos, facilitando así la regeneración. Los efectos de la serotonina sobre la arquitectura microvascular parecen ser bastante relevantes. En relación con estos efectos puede estar el hecho de que la serotonina también facilita de manera significativa la regeneración hepática en animales viejos⁵⁵. Uno de los cambios estructurales importantes que ocurren en el tejido hepático con el envejecimiento es la seudocapilarización de los sinusoides hepáticos. El efecto prorregenerador de la serotonina en este modelo fue atribuido a su capacidad de revertir la mencionada alteración estructural. Esta acción tiene lugar de manera aguda y fue mecanísticamente ligada a la capacidad de la serotonina de estimular la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) por las células endoteliales del sinusoides⁵⁵. El VEGF regula la apertura de las fenestraciones endoteliales y así facilitaría el acceso de nutrientes y la regeneración del parénquima⁵⁵. Todo este conocimiento obtenido en modelos experimentales sugiere que los agonistas de serotonina podrían tener una aplicación terapéutica como hepatoprotectores y facilitadores de la regeneración hepática en humanos.

Conclusiones

A pesar de los grandes avances en la prevención y el manejo clínico de los pacientes con fallo hepático agudo o del SFSS^{8,9}, aún no se dispone de tratamientos eficaces que preserven la viabilidad del parénquima hepático y estimulen su regeneración. El intenso estudio durante las últimas décadas de los factores endógenos implicados en la defensa natural del hígado frente al daño y de los mecanismos reguladores de la proliferación hepatocelular, ha permitido identificar moléculas con capacidad hepatotrófica y dianas terapéuticas de interés clínico. Aunque los excelentes resultados obtenidos con algunos de estos agentes en modelos experimentales permiten cierto optimismo, la mayoría de ellos aún no han sido ensayados en humanos. El diseño y la realización de estos ensayos clínicos son un reto inmediato en este campo. Por otra parte, el estudio de los mecanismos básicos que regulan la proliferación y diferenciación hepatocelular no es ni mucho menos un área totalmente resuelta. La exploración de los mecanismos intracelulares que regulan estos procesos permitirá, sin duda, identificar nuevas dianas sobre las que intervenir para modular la diferenciación celular y la respuesta regenerativa^{25,56,57}. Aunque en esta revisión no se han tratado, otras estrategias alternativas en el ámbito de la terapia celular, como es el trasplante de hepatocitos o de células progenitoras, están siendo actualmente investigadas con intensidad^{58,59}.

Bibliografía

1. Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver regeneration. *Science*. 1997;276:60-6.
2. Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Revs Mol Cell Biol*. 2004;5:836-47.
3. Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *Hepatology*. 2006;43:S45-53.
4. Michalopoulos GK. Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis od mechanistic dilemmas. *Am J Pathol*. 2010;176:2-13.
5. Mortensen KE, Revhaug A. Liver regeneration in surgical animal models - A historical perspective and clinical implications. *Eur Surg Res*. 2011;46:1-18.
6. Yamanaka N, Okamoto E, Kawamura E, Kato T, Oriyama T, Fujimoto J, et al. Dynamics of normal and injured human liver regeneration after hepatectomy as assessed on the basis of computed tomography and liver function. *Hepatology*. 1993; 18:79-85.
7. Michalopoulos GK. Liver regeneration. *J Cell Physiol*. 2007;213:286-300.
8. Van den Broek MAJ, Olde Damink SWM, Dejong CHC, Lang H, Malagó M, Jalan R, et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int*. 2008;28:767-80.
9. Hammond JS, Guha IN, Beckingham IJ, Lobo DN. Prediction, prevention and management of postresection liver failure. *Brit J Surg*. 2011;98:1188-200.
10. Tucker ON, Heaton N. The "small for size" syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11:150-5.
11. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *The Lancet*. 2010;376:190-201.
12. Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: a perspective from Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26:65-71.
13. Jaeschke H. Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;284:G15-26.
14. Selzner N, Rudiger H, Graf R, Clavien PA. Protective strategies against ischemic injury of the liver. *Gastroenterology*. 2003;125:917-36.
15. Schindl M, Redhead D, Fearon K, Garden O, Wigmore S, Edinburgh Liver Surgery and Transplantation Experimental Research Group (eLISTER). The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut*. 2005;54:289-96.
16. Cherqui D, Benoit S, Malassagne B, Humères R, Rodriguez V, Fagniez PL. Major liver resection for carcinoma in jaundiced patients without preoperative biliary drainage. *Arch Surg*. 2000;135:302-8.
17. Behrns KE, Tsioris GG, DeSouza NF, Krishna MK, Ludwig J, Nagorney DM. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection. *J Gastrointest Surg*. 1998;2:292-8.
18. Schmucker DL, Sánchez H. Liver regeneration and aging: a current perspective. *Curr Gerontol and Geriatrics Res*. 2011;doi:10.1155/2011/526379.
19. Fujiyoshi M, Ozaki M. Molecular mechanisms of liver regeneration and protection for treatment of liver dysfunction and diseases. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2010;doi:10.1007/s00534-010-0304-2.
20. Bustos M, Beraza N, Lasarte JJ, Baixeras E, Alzuguren P, Bordet T, et al. Protection against liver damage by cardiotrophin-1: a hepatocyte survival factor up-regulated in the regenerating liver in rats. *Gastroenterology*. 2003;125:192-201.
21. Natarajan A, Wagner B, Sibilia M. The EGF receptor is required for efficient liver regeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:17081-6.
22. Berasain C, García-Trevijano ER, Castillo J, Erroba E, Lee DC, Prieto J, et al. Amphiregulin: an early trigger of liver regeneration in mice. *Gastroenterology*. 2005;128:424-32.
23. Berasain C, García-Trevijano ER, Castillo J, Erroba E, Santamaría M, Lee DC, et al. Novel role for amphiregulin in protection from liver injury. *J Biol Chem*. 2005;280:19012-20.

24. García-Trevijano ER, Martínez-Chantar ML, Latasa MU, Mato JM, Ávila MA. NO sensitizes rat hepatocytes to proliferation by modifying S-adenosylmethionine levels. *Gastroenterology*. 2002;122:1355-63.
25. Andreu-Pérez P, Esteve-Puig R, De Torre-Minguela C, López-Fauqued M, Bech-Serra JJ, Tenbaum S, et al. Protein argine methyltransferase 5 regulates ERK1/2 signal transduction amplitude and cell fate through CRAF. *Sci Signal*. 2011;4:ra58.
26. Huang W, Ma K, Zhang J, Qatanani M, Cuvillier J, Liu J, et al. Nuclear receptor-dependent bile acid signalling is required for normal liver regeneration. *Sience*. 2006;312:233-6.
27. Doignon I, Julien B, Serriere-Lanneau V, Garcin I, Alonso G, Nicou A, et al. Immediate neuroendocrine signalling after partial hepatectomy through acute portal hyperpressure and cholestasis. *J Hepatol*. 2011;54:481-8.
28. Fernández-Barrena MG, Monte MJ, Latasa MU, Uriarte I, Vicente E, Chang HC, et al. Lack of Abcc3 expression impairs bile-acid induced liver growth and delays hepatic regeneration after partial hepatectomy in mice. *J Hepatol*. 2011. Epub ahead of print.
29. Matsumoto T, O'Malley K, Efron PA, Burger C, McAuliffe PF, Scumpia PO, et al. Interleukin-6 and STAT3 protect the liver from hepatic ischemia and reperfusion injury during ischemic preconditioning. *Surgery*. 2006;140:793-802.
30. Teoh N, Field J, Farrell G. Interleukin-6 is a key mediator of the hepatoprotective and pro-proliferative effects of ischaemic preconditioning in mice. *J Hepatol*. 2006;45:20-7.
31. Jin X, Zimmers TA, Pérez EA, Pierce RH, Zhang Z, Koniaris LG. Paradoxical effects of short- and long-term interleukin-6 exposure on liver injury and repair. *Hepatology*. 2006;43:474-84.
32. Marqués JM, Belza I, Holtmann B, Pennica D, Prieto J, Bustos M. Cardiotrophin-1 is an essential factor in the natural defense of the liver against apoptosis. *Hepatology*. 2007;45:639-48.
33. Yang ZF, Lau CK, Ngai P, Lam SP, Ho DW, Poon RT, et al. Cardiotrophin-1 enhances regeneration of cirrhotic liver remnant after hepatectomy through promotion of angiogenesis and cell proliferation. *Liver Int*. 2008;28:622-31.
34. Iñiguez M, Berasain C, Martínez-Anso E, Bustos M, Fortes P, Pennica D, et al. Cardiotrophin-1 defends the liver against ischemia-reperfusion injury and mediates the protective effect of ischemic preconditioning. *J Exp Med*. 2006;203:2809-15.
35. Tuñón MJ, San Miguel B, Crespo I, Riezu-Boj JL, Larrea E, Álvarez M, et al. Cardiotrophin-1 promotes high survival rate in rabbits with lethal fulminant hepatitis of viral origin. *J Virol*. 2011. Epub ahead of print.
36. Okabayashi T, Ichikawa K, Namikawa T, Sugimoto T, Kobayashi M, Hanazaki K. Effect of perioperative intensive insulin therapy for liver dysfunction after hepatic resection. *World J Surg*. 2011;doi:10.1007/s00268-011-1299-9.
37. Fissette A, Hassanain M, Metrakos P, Doi SA, Salman A, Schricker T, et al. High-dose insulin therapy reduces postoperative liver dysfunction and complications in liver resection patients through reduced apoptosis and altered inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;217-26.
38. Mitchell C, Nivison M, Jackson LF, Fox R, Lee DC, Campbell JS, et al. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor links hepatocyte priming with cell cycle progression during liver regeneration. *J Biol Chem*. 2005;280:2562-8.
39. Murthy A, Defamie V, Smookler DS, Di Grappa MA, Horiuchi K, Federici M, et al. Ectodomain shedding of EGFR ligands and TNFR1 dictates hepatocyte apoptosis during fulminant hepatitis in mice. *J Clin Invest*. 2010;120:2731-44.
40. Kosai K, Matsumoto K, Nagata S, Tsujimoto Y, Nakamura T. Abrogation of Fas-induced fulminant hepatic failure in mice by hepatocyte growth factor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;244:683-90.
41. Otsuka T, Takagi H, Horiguchi N, Toyoda M, Sato K, Takayama H, et al. CCl4-induced acute liver injury in mice is inhibited by hepatocyte growth factor overexpression but stimulated by NK2 overexpression. *FEBS Lett*. 2002;532:391-5.
42. Kosai K, Matsumoto K, Funakoshi H, Nakamura T. Hepatocyte growth factor prevents endotoxin-induced lethal hepatic failure in mice. *Hepatology*. 1999;30:151-9.
43. Nishino M, Iimuro Y, Ueki T, Hirano T, Fujimoto J. Hepatocyte growth factor improves survival after partial hepatectomy in cirrhotic rats suppressing apoptosis of hepatocytes. *Surgery*. 2008;144:374-84.
44. Ido A, Moriuchi A, Numata M, Murayama T, Teramukai S, Marusawa H, et al. Safety and pharmacokinetics of recombinant human hepatocyte growth factor (rh-HGF) in patients with fulminant hepatitis: a phase I/II clinical trial, following preclinical studies to ensure safety. *J Translat Med*. 2011;9:55.
45. Csanaky IL, Aleskunes LM, Tanaka Y, Klaassen CD. Role of hepatic transproters in prevention of bile acid toxicity after partial hepatectomy in mice. *Am J Physiol Gastrointestinal Liver Physiol*. 2009;297:G419-33.
46. Meng Z, Liu N, Fu X, Wang X, Wang YD, Chen WD, et al. Insufficient bile acid signaling impairs liver repair in CYP27(-/-) mice. *J Hepatol*. 2011;55:885-95.
47. Gadaleta RM, Van Mil SW, Oldenburg B, Siersema PD, Klomp LW, Van Erpecum KJ. Bile acids and their nuclear receptor FXR: relevance for hepatobiliary and gastrointestinal disease. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801:683-92.
48. Chen WD, Wang YD, Meng Z, Zhang L, Huang W. Nuclear bile acid receptor FXR in the hepatic regeneration. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812:888-92.
49. Hayashi H, Beppu T, Sugita H, Horino K, Komori H, Masuda T, et al. Increase in the serum bile acid level predicts the effective hypertrophy of the nonembolized hepatic lobe after right portal vein embolization. *World J Surg*. 2009;33:1933-40.
50. Chen WD, Wang YD, Zhang L, Shiah S, Wang M, Yang F, et al. Farnesoid X receptor alleviates age-related proliferation defects in regenerating mouse livers by activating forkhead box m1b transcription. *Hepatology*. 2010;51:953-62.
51. Watanabe M, Horai Y, Houten SM, Morimoto K, Sugizaki T, Arita E, et al. Lowering bile acid pool size with a synthetic farnesoid X receptor (FXR) agonist induces obesity and diabetes through reduced energy expenditure. *J Biol Chem*. 2011;286:26913-20.
52. Lesurtel M, Graf R, Aleil B, Walther DJ, Tian Y, Jochum W, et al. Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration. *Science*. 2006;312:104-7.
53. Nocito A, Georgiev P, Dahm F, Jochum W, Bader M, Graf R, et al. Platelets and platelet-derived serotonin promote tissue repair after normothermic hepatic ischemia in mice. *Hepatology*. 2007;45:369-76.
54. Tian Y, Graf R, El-Badry AM, Lesurtel M, Furrer K, Moritz W, et al. Activation of serotonin receptor-2B rescues small-for-size liver graft failure in mice. *Hepatology*. 2011;53:253-60.
55. Furrer K, Rickenbacher A, Tian Y, Jochum W, Bittermann AG, Käch A, et al. Serotonin reverts age-related capillarization and failure of regeneration in the liver through a VEGF-dependent pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:2945-50.
56. Nejak-Bowen KN, Monga SPS. Beta-catenin signaling, liver regeneration and hepatocellular cancer: sorting the good from the bad. *Semin Cancer Biol*. 2011;21:44-58.
57. Wei T, Yu L, Lv Y. A novel therapy of inducing hepatocyte hypertrophy by activating Akt/mTORC1 pathway in acute liver failure. *Med Hypotheses*. 2011. Epub ahead of print.
58. Dhawan A, Puppi J, Hughes RD, Mitry RR. Human hepatocyte transplantation: current experience and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:288-98.
59. Riehle KJ, Dan YY, Campbell JS, Fausto N. New concepts in liver regeneration. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26: Suppl 1;203-12.