

# Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y sus aplicaciones terapéuticas

Dra. Aída Alejandra Segura-Flores,\* Dr. Francisco Javier Gálvez-Gastélum,\*

Dra. Adriana Álvarez-Rodríguez,\* Dr. Juan Armendáriz-Borunda\*

\* Instituto de Biología Molecular y Terapia Génica. Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS).

Correspondencia: Dr. Juan Armendáriz Borunda, Director del Instituto de Biología Molecular en Medicina y Terapia Génica. Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Guadalajara, Jalisco. Apartado Postal 2-123, Guadalajara, Jalisco, 44281,

Teléfono y fax: 333-617-4159. Correo electrónico: armendbo@cucs.udg.mx

Recibido para publicación: 15 de marzo de 2004.

Aceptado para publicación: 8 de diciembre de 2004.

**RESUMEN.** El factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF) también conocido como factor disperso-“scatter factor” (SF), inicialmente fue identificado como un potente mitógeno en cultivos primarios de hepatocitos, tiene múltiples funciones biológicas en una gran variedad de células que incluyen actividades mitogénicas, morfogénicas, antiapoptóticas e incremento de la motilidad celular. Es secretado como una proteína inactiva de cadena sencilla, la cual sufre un corte proteolítico para convertirse en la forma activa de doble cadena. El activador del factor de crecimiento de los hepatocitos (HGFA) es el principal activador de HGF en la mayoría de sus funciones. HGF ejerce sus efectos biológicos a través de su receptor transmembranal (c-Met) con actividad de cinasa de tirosina. HGF es un factor de crecimiento que demuestra capacidad e importante habilidad para promover la reparación del tejido y la regeneración de varios órganos posterior al daño, por lo tanto, el potencial clínico de tratamiento con HGF para varias enfermedades ha sido un importante motivo de atención.

**Palabras clave:** HGF, HGFA, c-Met, MMPs, TGF- $\beta$ 1.

## GENERALIDADES

El factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), también conocido como factor disperso (*scatter*), se identificó en 1984 como una glicoproteína con gran actividad mitogénica en cultivos primarios de hepatocitos. Posteriormente se encontró que presenta actividades biológicas adicionales como: mitogénesis,<sup>1</sup> angiogénesis, morfogénesis, aumento de la motilidad celular y antiapoptosis en una gran variedad de células principalmente células epiteliales y endoteliales, así como en diferentes tejidos

**SUMMARY.** Hepatocyte growth factor (HGF) also known as “scatter factor” (SF), was identified for the first time as a potent mitogen of primary cultured hepatocytes; it has multiple biological responses in a variety of cells including mitogenic, motogenic, morphogenic and antiapoptotic activities. It is secreted as an inactive single chain protein and is proteolitically cleaved to form an active two chain HGF. The hepatocyte growth factor activator (HGFA) is the principal activator of HGF. HGF exerts its biological effects through transmembrane tyrosine kinase receptor (c-Met). HGF is a growth factor displaying a remarkable ability to promote tissue repair and organ regeneration after injury. Therefore attention should be set on the clinical potential of HGF as a treatment for various diseases.

**Key words:** HGF, HGFA, c-Met, MMPs, TGF- $\beta$ 1.

durante el desarrollo embrionario y en el curso de varias patologías.<sup>1-3</sup>

## LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA Y ESTRUCTURA DEL GEN DE HGF

El gen del HGF humano se localiza en el brazo largo del cromosoma 7 (región centrosómica de la banda 7q21), posee 18 exones y 17 intrones que abarcan una longitud de 67.91 kb, el mRNA (ARN mensajero) mide 2,704 pb y su región codificadora es de 846 pb.<sup>4</sup> Este gen presen-

ta 90% de homología entre humano y ratón respecto a su estructura primaria.<sup>3</sup>

El producto activo del gen HGF es una molécula heterodimérica compuesta por dos cadenas: cadena  $\alpha$  (69 kDa), contiene un dominio en forma de horquilla (*hairpin*) en su extremo N-terminal y cuatro dominios tipo bisagra (*kringle*) subsecuentes. Cadena  $\beta$  (34 kDa), posee un dominio semejante a proteasas de serina sin actividad enzimática.<sup>1-5</sup>

El HGF es sintetizado y secretado como un precursor proteico biológicamente inactivo de cadena sencilla de 728 aa (pro-HGF o scHGF), se localiza en la superficie celular o anclado en la matriz extracelular, posteriormente es procesado por proteasas de serina mediante un corte proteolítico en sus residuos arginina-valina (aa 494-495) que da origen a la forma activa de dos cadenas (HGF o tcHGF) unidas entre sí por puentes disulfuro (*Figura 1*).<sup>1-4,6,7</sup>

Se conocen cuatro proteasas capaces de activar el pro-HGF, el activador del HGF (HGFA), el activador del plasminógeno tipo urokinasa (uPA), el activador del plasminógeno tisular (tPA) y el factor de la coagulación XIIa.<sup>1,2,5</sup>

### RECEPTOR c-MET

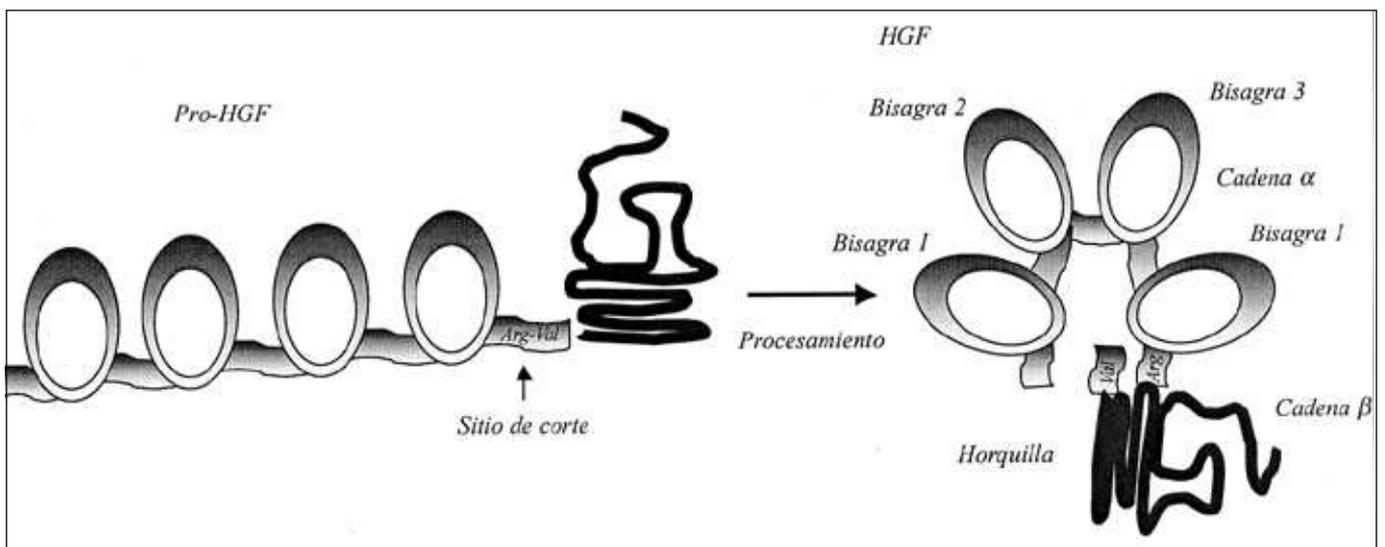
El receptor para HGF se identificó como un producto del protooncogén *c-met*. El receptor c-Met es sintetizado como un polipéptido sencillo de 1,436 aa que tras sufrir glicosilación y un corte proteolítico, genera un

heterodímero de dos subunidades unidas por puentes disulfuro: cadena  $\alpha$  (50 kDa), es extracelular y altamente glicosilada. Cadena  $\beta$  (145 kDa), tiene una región transmembranal y una región intracitoplasmática con actividad de cinasa de tirosina, encargada de la fosforilación y señalización.<sup>2,3,5</sup>

El receptor c-Met es capaz de unirse con la misma avidéz a la forma activa e inactiva de HGF, pero sólo tcHGF (*two Chain HGF*) es capaz de activar el dominio cinasa de tirosina de este receptor.<sup>1</sup>

Después de la unión de tcHGF a su receptor, c-Met se dimeriza y fosforila en sus residuos de tirosina, esta fosforilación recluta moléculas de señalización intracelular que contienen dominios de homología src (SH) que estimulan múltiples caminos de señalización. El más conocido es Ras-Raf-Mek-Erk-MAPK, esta cascada de señalización conduce a un estado de proliferación celular.<sup>1-3</sup>

El HGF activa las MAPKs protein-cinasas activadas por mitógenos (*mitogen activated protein kinases*) principalmente MAPK p44 (Erk 1) y MAPK p42 (Erk 2). Éstas son activadas por la fosforilación de sus residuos de tirosina y treonina y participan como señales clave en la regulación de la progresión de la fase G1 en la proliferación de hepatocitos. STAT 3 transductores de señal *activadores de transcripción (signal transducers and activator of transcription)* y Gab-1 contribuyen en la señalización de HGF, y aunque no están bien caracterizadas estas vías se cree que tienen acción en las funciones antiapoptóticas, angiogénicas, morfogénicas y en el incremento de la motilidad celular.<sup>1-3,5</sup>



**Figura 1.** Procesamiento y estructura del HGF. HGF es sintetizado y secretado como un precursor biológicamente inactivo de cadena sencilla; es procesado mediante un corte proteolítico que da origen a la forma activa de dos cadenas.

Otra vía de señalización recientemente estudiada es la PI3K (fosfatidil inositol 3-kinasa) implicada en la activación de señales involucradas en la supervivencia celular y la proliferación celular, otro efector es Grb2 proteína 2 adherida al receptor del factor de crecimiento (*growth factor receptor bound protein 2*), cuya vía de señalización intracelular produce mitogénesis y promueve morfogénesis (Figura 2).<sup>3,5</sup>

### FUNCIONES DEL HGF

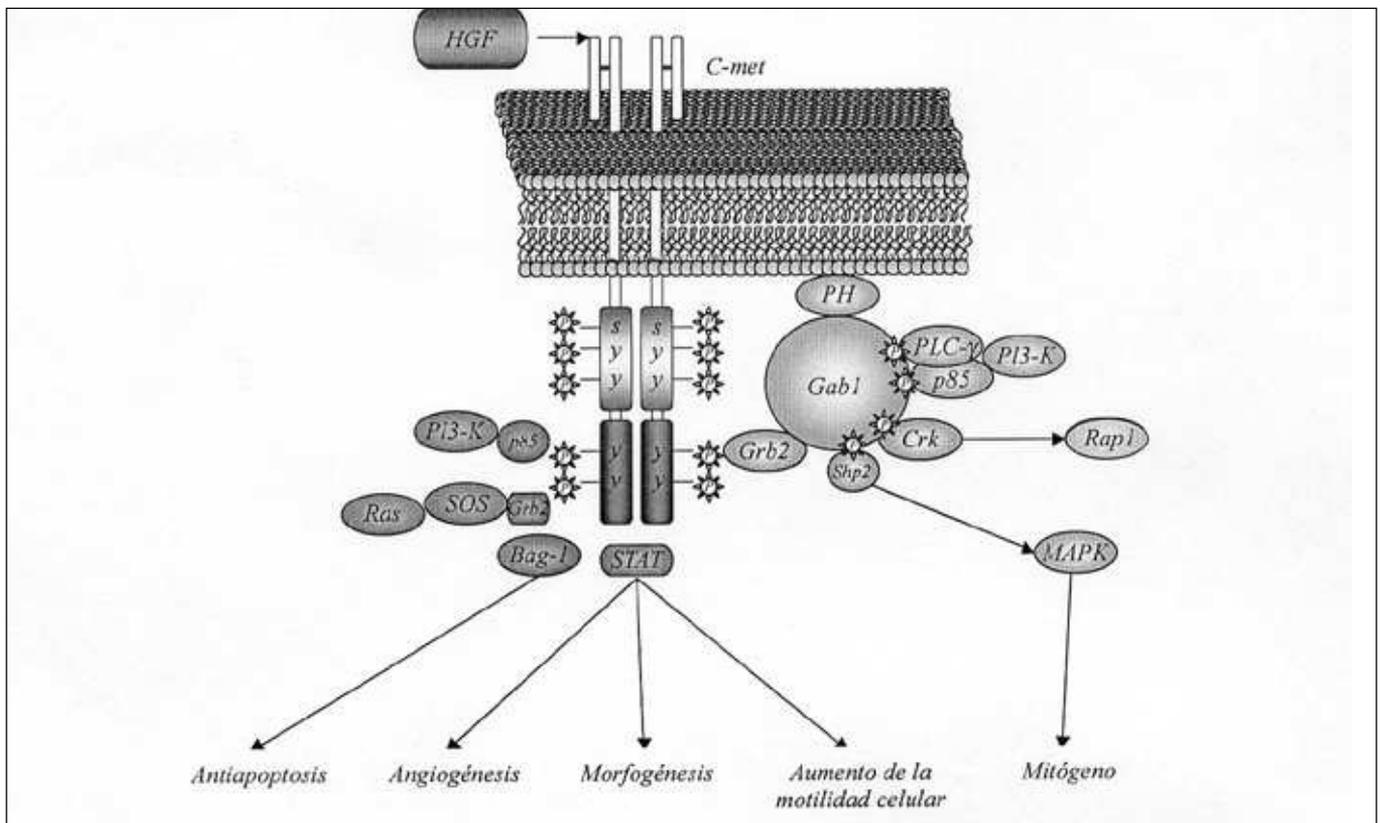
El HGF participa como factor organotrófico en la regeneración y protección de varios órganos (hígado, pulmón, riñón, estómago, páncreas, corazón, cerebro) actuando de manera endocrina, autocrina y/o paracrina. A su vez, también participa en el desarrollo embrionario de hígado, riñón, pulmón, glándula mamaria, músculo y tejido neuronal. Su actividad en patología de varios órganos el HGF puede estar presente en suero, secreción bronquialveolar, cerebrospinal y tejido sinovial.<sup>1-7</sup>

### APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE HGF

#### Terapia con el HGF

Debido a la diversidad de funciones del HGF, se ha utilizado terapéuticamente a nivel experimental en varias patologías de diferentes órganos:

**Terapia con HGF en riñón.** La inyección intravenosa de HGF recombinante humano (rhHGF) en ratones, realizada por Kawaida K y cols. suprimió el incremento de nitrógeno ureico en sangre y creatinina en suero provocados por la administración de cisplatino empleado en seres humanos como medicamento antitumoral o por la administración de agentes tóxicos como el cloruro de mercurio (HgCl<sub>2</sub>). Estos resultados indican que HGF exógeno previene la insuficiencia renal aguda, estimula la síntesis de ADN en células tubulorrenales e induce la reconstrucción del tejido después del daño renal causado por HgCl<sub>2</sub>.<sup>2</sup>



**Figura 2.** Señalización y funciones biológicas de HGF. La adherencia de la forma activa de HGF a su receptor c-Met induce la activación de cinasas de tirosina que fosforilan al receptor, lo que origina el reclutamiento de múltiples moléculas de señalización que pueden modular la actividad de otras moléculas adaptadoras o factores de transcripción. Esta señalización intracelular lleva a la inducción de las diferentes funciones de HGF.

Mizuno S y cols. observaron en un modelo en ratones sometidos a ligadura unilateral de uretero (nefropatía obstructiva), lo cual induce fibrosis tubulointersticial (FTI), que la neutralización con anticuerpos a HGF endógeno acelera la progresión de FTI, asociado a un aumento en la expresión de TGF- $\beta$  factor de crecimiento (transforming growth factor) y de apoptosis tubular, así como también disminución de la proliferación tubular. El efecto contrario se observó al administrar rhHGF que atenuó la progresión de FTI, disminuyó la expresión de TGF- $\beta$  y la apoptosis tubular e incrementó la proliferación tubular.<sup>8</sup>

Funakotshi H y cols. demostraron el papel preventivo de HGF en la progresión de la disfunción renal y la fibrosis en un modelo con glomerulonefritis hereditaria de etiología desconocida (ICGN) en ratón. Los ratones desarrollan progresivamente daño glomerular esclerótico, atrofia tubular y disfunción renal a las 17 semanas de edad. Se les administró HGF recombinante durante cuatro semanas (de las 14 a las 17 semanas) y observaron síntesis de ADN en las células epiteliales tubulares 4.4 veces mayor que en los ratones sin HGF. Esto sugiere que HGF promueve la expansión del parénquima tubular, suprime la expresión de TGF- $\beta$  y PDGF (*platelet derived growth factor*) en los riñones afectados. Consecuentemente la fibrosis tubulointersticial fue casi inhibida en su totalidad y la glomeruloesclerosis se mantuvo disminuida.<sup>2</sup>

Kitamura M y cols. utilizaron una inyección de liposomas que contienen el gen de HGF con lo que obtuvieron niveles bajos, pero continuos de HGF en suero y disminución del daño isquémico al riñón.<sup>9</sup>

Dai C y cols. lograron disminuir significativamente la disfunción renal y una recuperación más rápida del daño renal agudo inducido por ácido fólico, al administrar un plásmido que contiene el cADN (ADN complementario) de HGF humano logrando niveles altos de la proteína de HGF humano en los riñones de ratón.<sup>10</sup>

Resultados similares fueron observados por Yang J y cols. que mediante la administración sistémica de un plásmido codificador de HGF consiguieron una disminución significativa de la fibrosis renal en un modelo en ratón de enfermedad crónica renal inducida por obstrucción ureteral unilateral.<sup>11</sup>

Estos hallazgos indican que el HGF pudiera ser utilizado como tratamiento en las principales patologías que afectan la función renal como: insuficiencia renal aguda y crónica, trasplante e isquemia renal y nefropatía diabética.

**Terapia con HGF en pulmón.** Ohmichi H y cols., en un modelo de daño pulmonar agudo en ratones inducido por

infusión intratraqueal de HCl 10 mM, lograron estimular tres veces la síntesis de ADN en células epiteliales de las vías aéreas mediante la inyección intravenosa de rhHGF a una concentración de 10  $\mu$ g/ratón/día, efecto que no se observó en células epiteliales alveolares, por lo que intentaron con varias dosis y obtuvieron resultados positivos con una concentración de 100  $\mu$ g/ratón/día.<sup>2</sup>

En el estudio realizado por Dohi M y cols. la administración intratraqueal de rhHGF en ratones con fibrosis pulmonar (provocada por la administración de bleomicina) disminuyó significativamente la cantidad de colágena. En este mismo estudio utilizaron cultivos de células epiteliales alveolares y la administración de HGF incrementó la generación de plasmina en la superficie celular y la expresión del activador del plasminógeno tipo urokinasa (uPA), esto aumentó la capacidad fibrinolítica de esta línea celular.<sup>12</sup>

Sakamaki Y y cols. reportaron que HGF estimula la proliferación de las células epiteliales de las vías aéreas y alveolares posterior a la neumectomía. Antes de los cambios en la síntesis de ADN en las células epiteliales de pulmón, observaron un incremento en el mRNA de HGF y su receptor c-Met. Al neutralizar HGF con la administración de anticuerpos suprimieron la síntesis compensatoria de ADN en las células epiteliales pulmonares.<sup>13</sup>

Estos estudios han permitido establecer que HGF puede actuar como un factor de regeneración alveolar y de las vías aéreas durante la recuperación después del daño agudo pulmonar en patologías como: neumonía aguda, fibrosis pulmonar, cirugías (trasplante, resección parcial) e isquemia.

**Terapia con HGF en sistema cardiovascular.** Funakotshi H y cols. utilizaron un modelo experimental de daño por isquemia/reperfusión y encontraron que la administración exógena de HGF tuvo efecto cardioprotector por su efecto antiapoptótico en miocitos cardiacos. La neutralización del HGF con anticuerpos específicos incrementó intensamente el número de muertes de miocitos, el área de infarto fue más extensa y la mortalidad fue mayor en 50% comparado con el grupo control. Sin embargo, cuando administraron HGF recombinante, el área del infarto se redujo y mejoró la función cardiaca, probablemente debido a la disminución de la apoptosis en cardiomiocitos.<sup>2</sup>

Aoki M y cols. demostraron con la inyección intramuscular de un plásmido que codifica para HGF, en un modelo canino de isquemia cardiaca inducción de angiogénesis, incremento en el flujo sanguíneo previniendo la disfunción cardiaca.<sup>14</sup>

Por otro lado, Taniyama Y y cols. tras la administración de HGF recombinante en la arteria iliaca de conejos a los días 10 y 12 posteriores a la cirugía, donde cortaron la arteria femoral para inducir isquemia posterior unilateral, encontraron un importante desarrollo de la circulación colateral al día 30.<sup>15</sup> Además de la inducción de circulación colateral en otro estudio, Taniyama Y y cols. encontraron que HGF mejora el flujo sanguíneo y disminuye la atrofia muscular en modelos de obstrucción de vasos sanguíneos de extremidades inferiores en ratas y conejos.<sup>16</sup>

Morishita R y cols. realizaron la inyección intramuscular de un plásmido con el gen de HGF que indujo la angiogénesis en modelos de diabetes e isquemia posterior unilateral en rata.<sup>17</sup>

Todo esto sugiere la posibilidad de la aplicación clínica de HGF en patologías cardíacas (infarto al miocardio o aterosclerosis obliterante) gracias a sus actividades angiogénicas y cardioprotectoras.

**Terapia con HGF en sistema nervioso central.** El efecto neuroprotector del HGF en la isquemia cerebral focal transitoria en ratas fue notado por Miyazawa T y cols. Gracias a la administración de rhHGF en el cuerpo estriado, disminuyó la muerte de neuronas del hipocampo, además la administración intraventricular previene la muerte neuronal después de 120 minutos de oclusión de la arteria cerebral media del lado derecho, todo esto gracias a sus efectos angiogénicos y antiapoptóticos.<sup>18</sup>

Con la finalidad de desarrollar una novedosa estrategia que prevenga la muerte neuronal que sigue a la oclusión transitoria de arterias, Hayashi K y cols. utilizaron liposomas que transportan el gen de HGF para transfectar en el espacio subaracnoideo de gerbils con isquemia transitoria de cerebro anterior. Esto condujo a un incremento significativo de HGF en el líquido cerebroespinal y prevención de la muerte neuronal, debido a la inhibición de la apoptosis a través del bloqueo de la translocación del factor transcripcional bax del citoplasma al núcleo.<sup>19</sup>

Sun W y cols. mostraron que la sobreexpresión de HGF en el sistema nervioso central disminuye la muerte de motoneuronas, la degeneración axonal y prolonga la vida de ratones transgénicos (modelo de esclerosis lateral amiotrófica que sobreexpresan HGF). Por lo tanto, ellos propusieron que HGF participa en la regeneración y supervivencia axonal de motoneuronas y astrocitos.<sup>20</sup>

Estos resultados resaltan el potencial terapéutico de HGF en el tratamiento de múltiples enfermedades del sistema nervioso central como isquemia transitoria, en-

fermedades neurodegenerativas (esclerosis lateral amiotrófica, Alzheimer y enfermedad de Parkinson), daño del cordón espinal, retinopatía diabética y neuropatía periférica.

**Terapia con HGF en estómago.** Brzozowski T y cols., en ratas con úlceras gástricas inducidas por instilación de ácido acético, inyectaron localmente (submucosa gástrica) y de manera sistémica rhHGF, en ambas condiciones encontraron regeneración de la mucosa, restauración de la estructura glandular y proliferación celular, lo que llevó a una rápida cicatrización de las úlceras, esto atribuido en parte a la sobreexpresión de la enzima Cox-2.<sup>21</sup> En otro trabajo realizado también por ellos utilizando el mismo modelo y la aplicación de rhHGF concluyeron que la reepitelización más rápida de las úlceras se debe a un incremento de la circulación a su alrededor y que esta respuesta es inhibida si se administran anticuerpos para HGF.<sup>22</sup>

**Terapia con HGF en páncreas.** Dai C y cols. reportaron que la sobreexpresión de HGF exógeno (ADN plasmídico con el gen de rhHGF) administrado sistemáticamente (por la vena distal) incrementa la secreción de insulina y disminuye la hiperglucemia de ratones diabéticos modelo, éste que fue inducido por estreptozotocina. Estos efectos fueron atribuidos a la prevención de la muerte de células beta y promoción de su proliferación.<sup>23</sup>

Warzecha Z y cols. observaron el papel de HGF en el daño pancreático (pancreatitis) inducido por ceruleína, y demostraron que el tratamiento con rhHGF durante la inducción de la pancreatitis, incrementa los niveles plasmáticos de interleucina-10 (IL-10), disminuye el daño pancreático, incrementa la síntesis de ADN y el flujo sanguíneo del páncreas. Además, disminuye los niveles plasmáticos de amilasa, lipasa, IL-1 $\beta$  e IL-6, estos resultados comparados contra los que no recibieron el HGF.<sup>24</sup>

**Terapia con HGF en hígado.** Dada la naturaleza de órgano vital, las funciones y aplicaciones terapéuticas del HGF en este órgano son de las más estudiadas a la fecha.

Ichiro K y cols. demostraron que el HGF ejerce efectos antiapoptóticos *in vivo* y que previene de manera efectiva la falla hepática fulminante inducida por endotoxinas en ratones. Durante estos experimentos, los animales fueron inyectados con tres dosis intraperitoneales de 120  $\mu$ g de rhHGF seis horas y 30 minutos antes de la administración de lipopolisacáridos (LPS), los ratones control que no recibieron HGF rápidamente presentaron apoptosis masiva de hepatocitos, daño hepático grave y todos murieron por falla hepática a las ocho horas. En los ratones que recibieron HGF se evitó la apoptosis de

los hepatocitos y el daño hepático inducido por LPS, sobreviviendo 75% de los animales.<sup>25</sup>

Por otro lado, Otsuka T y cols. encontraron que HGF inhibe el daño hepático agudo inducido por CCl<sub>4</sub> (tetracloruro de carbono) en ratones transgénicos que sobreexpresan HGF. En estos animales disminuyeron los niveles en suero de alanino aminotransferasa y la extensión de la necrosis centrolobulillar.<sup>26</sup>

En relación con su papel regenerativo, Xue F y cols. estudiaron el papel de la terapia génica con HGF en la regeneración posterior a hepatectomía de hígados cirróticos en ratones. Primero indujeron la cirrosis con la administración intragástrica de CCl<sub>4</sub>, cuatro días antes de la hepatectomía, una vez establecida la cirrosis, se les transfirió por electroporación un plásmido que contiene el gen de HGF. Posteriormente se les realizó la hepatectomía de 70% de la masa hepática. En sus resultados encontraron que los ratones tratados recuperaron más pronto su peso corporal, tuvieron aumento en la proliferación de hepatocitos y normalización de sus pruebas funcionales hepáticas. Además, encontrando retardada la administración exógena de HGF estimula la activación de Erk1/Erk2 en los hígados cirróticos.<sup>1</sup>

Con el antecedente de que uPA está involucrado en la regeneración hepática por ser una de las proteasas que activa al HGF, Shimizu M y cols. sometieron a ratones transgénicos deficientes de uPA a apoptosis hepática masiva mediada por Fas, encontrando retardada la presencia de HGF maduro y la proliferación fueron tardías.<sup>27</sup>

## MECANISMO DE ACCIÓN

Además de estos trabajos, en regeneración hepática se han estudiado los mecanismos por los cuales el HGF exógeno revierte la cirrosis hepática, algunos de los cuales pudieran ser:

1. Actividad antiapoptótica, al prevenir el daño grave a los hepatocitos, los mecanismos son desconocidos, pero algunos datos muestran que HGF inhibe la fragmentación del ADN.<sup>28,29</sup>
2. Incremento de la expresión de colagenasas hepáticas que ha sido demostrado por Ozaki I y cols. en una línea de células estelares hepáticas humanas, donde se investigó la expresión de colagenasas regulada por HGF. La expresión del ARNm y la proteína de la metaloproteasa -1 (MMP-1) se incrementaron después de la aplicación de HGF, con lo que sugieren que HGF incrementa la expresión de colagenasas en las células estelares hepáticas a través del fac-

tor de transcripción Ets-1.<sup>30</sup> Por otro lado, los hallazgos de Callejas N y cols. indican que la síntesis de prostaglandinas en respuesta a la inducción de Cox-2 por HGF estimula la secreción de metaloproteasas 2 y 9, procesos éstos que se relacionan con disminución en la fibrosis.<sup>31</sup>

3. Reducción en los niveles de ARNm de procolágenas y TGF- $\beta$ , este último incrementa la producción de matriz extracelular, principalmente colágenas fibrilares, inhibe la proliferación de células incluyendo los hepatocitos e induce muerte celular por apoptosis en estas mismas células, por lo cual se le considera como un factor crucial en el desarrollo de la fibrosis hepática y un potente inhibidor del crecimiento de hepatocitos.<sup>28,29</sup> Su inhibición ha sido probada por varios estudios como el de Ueki T y cols. en el que emplearon un modelo de cirrosis hepática en ratas inducido por dimetilnitrosamina, a las cuales administraron liposomas con el gen de HGF, con lo cual lograron una disminución de los niveles de ARNm de TGF- $\beta$ 1 de la fibrosis en más de 70% y de las células apoptóticas. Además, se incrementó la proliferación de hepatocitos y la sobrevivencia en estos animales.<sup>28</sup> La disminución en los ARNm de colágenas se observó en un trabajo realizado por Sato M y cols. en el que utilizaron un modelo experimental de cirrosis hepática en ratas inducido por tioacetamida. Una vez establecida la cirrosis, administraron rhHGF contenido en un vector de expresión y los resultados revelaron disminución en los niveles de ARNm de procolágena  $\alpha$ 2(I),  $\alpha$ 1(IV), y también de TGF- $\beta$ 1.<sup>32</sup>

Todo esto sugiere que HGF tiene un potencial terapéutico en las principales patologías hepáticas como hepatitis aguda, incluso en (fulminante) cirrosis hepática y trasplante hepático.

El HGF se ha encontrado implicado con sus funciones antes descritas en la reversión de la cirrosis hepática en trabajos que han utilizado terapia génica con otros genes como en el caso de nuestro grupo. Salgado S y cols. utilizaron un vector adenoviral que contiene la forma no secretable del activador del plasminógeno tipo urokinasa humano (Ad- $\Delta$ huPA), el cual se administró de forma sistémica (vena iliaca) a ratas con cirrosis hepática inducida por CCl<sub>4</sub>, lográndose una reversión de la fibrosis hasta de 85%, regeneración hepática y mejoría en las pruebas de función hepática. La disminución tan importante de fibrosis se puede explicar porque uPA convierte el plasminógeno en plasmina, y ésta activa a las metaloproteasas latentes que degradan las colágenas de

matriz extracelular. La proliferación de hepatocitos se pudo correlacionar con incremento en la expresión del HGF y su receptor c-Met que no se observó en los animales sin tratamiento y en los tratados con un gen irrelevante.<sup>33</sup> Otros resultados obtenidos también por nuestro grupo Siller F y cols., demostraron que el tratamiento con metaloproteasa-8 (MMP-8) disminuye la cirrosis hepática experimental en ratas inducida por ligadura del ducto biliar y administración de  $\text{CCl}_4$ , MMP-8 degrada colágena tipo I y no se produce en hígado. Una vez establecido el modelo se administró por vena iliaca un vector adenoviral de grado clínico que contiene el gen de la MMP-8 de humano y se observó una disminución importante de la fibrosis atribuido al incremento en la expresión de las metaloproteasas principalmente la MMP-2 y la MMP-9, esto se asocia a la mejoría de la función hepática y disminución de la ascitis. Adicionalmente se encontró importante proliferación celular que pudo asociarse al incremento de la expresión del HGF.<sup>34</sup>

El conocimiento del papel del HGF en condiciones fisiológicas y durante diversas patologías nos permite asumir que la administración exógena de HGF puede detener o hacer más lenta la progresión de la enfermedad y remodelar o regenerar las estructuras de diversos órganos. Este factor de crecimiento tiene un gran potencial terapéutico aunque se requiere saber más de sus funciones y sus efectos colaterales para poder aplicarlo en el escenario clínico.

## REFERENCIAS

- Xue F, Takahara T, Kuwabara Y, et al. Hepatocyte growth factor gene therapy accelerates regeneration in cirrhotic mouse livers after hepatectomy. *Gut* 2003; 52: 694-700.
- Funakotshi H, Nakamura T. Hepatocyte growth factor: From diagnosis to clinical applications. *Clin Chim Acta* 2003; 327: 1-23.
- Stuart K, Riordan S, Lidder S, et al. Hepatocyte growth factor/scatter factor-induced intracellular signaling. *Int J Exp Pathol* 2000; 81: 17-30.
- Fukuyama R, Ichijoh Y, Minoshima S, et al. Regional localization of the hepatocyte growth factor (HGF) gene to human chromosome 7 band q21.1. *Genomics* 1991; 11: 410-15.
- Birchmeier C, Gherardi E. Developmental roles of HGF/SF and its receptor, the c-Met tyrosine kinase. *Trends Cell Biol* 1998; 8: 404-10.
- Kaivori M, Kwon A, Teshima S, et al. Hepatocyte growth factor inhibits insulin-stimulated glycogen synthesis in primary culture hepatocytes. *J Hepatol* 2003; 38: 407-13.
- Shute J, Marshall L, Bodey K, Bush A. Growth factors in cystic fibrosis – when more is enough. *Pediatric Respiratory Reviews* 2003; 4: 120-7.
- Mizuno S, Matsumoto K, Nakamura T. Hepatocyte growth factor suppressed interstitial fibrosis in mouse model of obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2001; 59: 1304-14.
- Kitamura M, Tsuboniwa N, Azuma H, et al. Gene therapy of ischemic-damage kidney in the rat using hepatocyte growth factor gene. *Transplant Proc* 2001; 33: 2865-7.
- Dai C, Yang J, Liu Y. Single injection of naked plasmid encoding hepatocyte growth factor prevents cell death and ameliorates acute renal failure in mice. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 411-22.
- Yang J, Dai C, Liu Y. Systemic administration of naked plasmid encoding hepatocyte growth factor ameliorates chronic renal fibrosis in mice. *Gene Ther* 2001; 8: 1470-9.
- Dohi M, Hasegawa T, Yamamoto K, Marshall B. Hepatocyte growth factor attenuates collagen accumulation in a murine model of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2302-7.
- Sakamaki Y, Matsumoto K, Mizuno S, et al. Hepatocyte growth factor stimulate proliferation of respiratory epithelial cells during postpneumectomy compensatory lung growth in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26: 525-33.
- Aoki M, Morishita R, Taniyama Y, et al. Therapeutic angiogenesis induced by hepatocyte growth factor: Potential gene therapy for ischemic disease. *J Atheroscler Thromb* 2000; 7: 71-6.
- Taniyama Y, Morishita R, Aoki M, et al. Therapeutic angiogenesis induced by human hepatocyte growth factor gene in rat and rabbit hind limb ischemia model: preclinical study for treatment of peripheral arterial disease. *Gene Ther* 2001; 8: 181-9.
- Taniyama Y, Morishita R, Hiraoka K, et al. Therapeutic angiogenesis induced by human hepatocyte growth factor gene in rat diabetic hind limb ischemia model: molecular mechanisms of delayed angiogenesis in diabetes. *Circulation* 2001; 104: 2344-50.
- Morishita R, Sakaki M, Yamamoto K, et al. Impairment of collateral formation in lipoprotein (a) transgenic mice: therapeutic angiogenesis induced by human hepatocyte growth factor gene. *Circulation* 2002; 105: 1491-6.
- Miyazawa T, Matsumoto K, Ohmichi H, et al. Protection of hippocampal neurons from ischemia-induced delayed neuronal death by hepatocyte growth factor: a novel neurotrophic factor. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18: 345-8.
- Hayashi K, Morishita R, Nakagami H, et al. Gene therapy for preventing neuronal death using hepatocyte growth factor: *in vivo* gene transfer of HGF to subarachnoid space prevents delayed neuronal death in gerbil hippocampal CA1 neurons. *Gene Ther* 2001; 64: 15-29.
- Sun W, Funakoshi H, Nakamura T. Overexpression of HGF retards disease progression and prolongs life span in a transgenic mouse model of ALS. *J Neurosci* 2002; 22: 6537-48.
- Brzozowski T, Konturek P, Konturek S, et al. Involvement of cyclooxygenase (Cox) -2 products in acceleration of ulcer healing by gastrin and hepatocyte growth factor. *J Physiol Pharmacol* 2000; 51: 751-73.
- Brzozowski T, Konturek P, Konturek S, et al. Effect of local application of growth factors on gastric ulcer healing and mucosal expression of cyclooxygenase-1 and -2. *Digestion* 2001; 64: 15-29.
- Dai Ch, Li Y, Yang J, Liu Y. Hepatocyte growth factor preserves beta cells mass and mitigates hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. *J Biol Chem* 2003; 278: 27080-7.
- Warzecha Z, Dembinski A, Konturek P, et al. Hepatocyte growth factor attenuates pancreatic damage in caerulein-induced pancreatitis in rats. *Eur J Pharmacol* 2001; 430: 113-21.
- Kosai K, Matsumoto K, Funakoshi H, Nakamura T. Hepatocyte growth factor prevents endotoxin-induced lethal hepatic failure in mice. *Hepatology* 1999; 30: 151-9.
- Otsuka T, Takagi H, Horiguchi N, et al. CC14-induced acute liver injury in mice is inhibited by hepatocyte growth factor overexpression but stimulated by NK2 overexpression. *FEBS Letters* 2002; 532: 391-5.
- Shimizu M, Hara A, Okuno M, et al. Mechanism of retarded liver regeneration in plasminogen activator-deficient mice: impaired activation of hepatocyte growth factor after fas-mediated massive hepatic apoptosis. *Hepatology* 2001; 33: 569-76.
- Ueki T, Kaneda Y, Tsutsui H, et al. Hepatocyte growth factor gene therapy of liver cirrhosis in rats. *Nat Med* 1999; 3: 226-30.

29. Armendáriz J. Genomic medicine in Mexico. Applications of gene therapy for cirrhosis reversion. *Ann Hepatol* 2002; 1: 169-74.
30. Ozaki I, Zhao G, Mizuta T, et al. Hepatocyte growth factor induces collagenase (matrix metalloproteinase-1) via the transcription factor Ets-1 in human hepatic stellate cell line. *J Hepatol* 2002; 36: 169-78.
31. Callejas N, Casado M, Díaz M, et al. Expression of cyclooxygenase-2 promotes the release of matrix metalloproteinase-2 and -9 in fetal rat hepatocytes. *Hepatology* 2001; 33: 860-7.
32. Sato M, Kakubari M, Kawamura M, et al. The decrease in total collagen fibers in the liver by hepatocyte growth factor after formation of cirrhosis induced by thioacetamide. *Biochem Pharmacol* 2000; 59: 689-90.
33. Salgado S, García J, Vera J, et al. Liver cirrhosis is reverted by urokinase-type plasminogen activator gene therapy. *Mol Ther* 2000; 2: 545-51.
34. Siller F, Sandoval A, Salgado S, et al. Treatment with human metalloproteinase-8 gene delivery ameliorates experimental rat liver cirrhosis. *Gastroenterology* 2004; 126: 1122-33.