

Comportamiento de la regeneración hepática humana en infecciones por virus hepatitis B y C

Behavior of human liver regeneration in hepatitis B and C virus infections

Oscar Vergara-García¹ ; Nerlis Pájaro-Castro² ; Edgar Vergara-Dagobeth² .

¹Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Medicina. Bogotá, Colombia.

²Universidad de Sucre. Grupo Investigación Ciencias Médicas & Ciencias Farmacéuticas. Sincelejo, Colombia.

Correspondencia: edgar.vergara@unisucre.edu.co

Recepción: 20 febrero 2024 | Aprobación: 22 junio 2024 | Publicación: 2 julio 2024

RESUMEN

Habitualmente, el hígado se regenera después de una lesión aguda, mientras que ante una lesión crónica responde con fibrosis. En el caso de una infección viral, la activación de vías de señalización intracelular induce una respuesta de regeneración en los hepatocitos. Durante el proceso de regeneración hepática en infecciones por los virus de la hepatitis B y C, ocurre un reajuste continuo a nivel bioquímico y celular, con el objetivo de reducir la respuesta inflamatoria frente a las proteínas virales HBx y NS3/4A. Esta respuesta involucra la participación de células progenitoras hepáticas, células madre mesenquimales, células estelares hepáticas, la vía de señalización Wnt/ β -catenina, especies reactivas de oxígeno, el factor de crecimiento del nervio, quinasas JNK, proteínas de la matriz extracelular, entre otras. La presente es una revisión actualizada de los aspectos biomoleculares involucrados en la regeneración hepática posterior a infecciones por los virus de la hepatitis B y C.

Palabras clave: Hepatocitos; regeneración hepática; virus de la hepatitis; células estrelladas hepáticas; metaloproteinasa 9 de la matriz.

ABSTRACT

Normally, the liver regenerates after an acute injury, while in the case of chronic injury, it responds with fibrosis. In the event of a viral infection, the activation of intracellular signaling pathways induces a regenerative response in hepatocytes. During liver regeneration in infections with hepatitis B and C viruses, there is continuous biochemical and cellular adjustment aimed at reducing the inflammatory response to the viral proteins HBx and NS3/4A. This response involves the participation of hepatic progenitor cells, mesenchymal stem cells, hepatic stellate cells, the Wnt/ β -catenin signaling pathway, reactive oxygen species, nerve growth factor, JNK kinases, extracellular matrix proteins, among others. This is an updated review of the biomolecular aspects involved in liver regeneration following infections by hepatitis B and C viruses.

Keywords: Hepatocytes; liver regeneration; hepatitis viruses; hepatic stellate cells; matrix metalloproteinase 9.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática asociada con infecciones virales, principalmente en estado crónico, es responsable de una alta mortalidad al nivel global.(1,2,3). Según el Informe mundial sobre hepatitis 2024 de la Organización Mundial de la Salud se estima que 254 millones de personas viven con hepatitis B y 50 millones de personas viven con hepatitis C en todo el mundo, y 6.000 personas se infectan con hepatitis viral cada día (4). Desde el punto de vista histopatológico se caracteriza

Como citar (Vancouver).

Vergara-García O, Pájaro-Castro N, Vergara-Dagobeth E. Comportamiento de la regeneración hepática humana en infecciones por virus hepatitis B y C. Revisalud. 2024; 12(2):e1131. <https://doi.org/10.24188/revisalud1131>

por un proceso inflamatorio permanente que altera el balance entre daño y regeneración hepática, y puede conducir a la formación de tejido cicatricial excesivo, denominado fibrosis (4).

Con respecto a los virus, el virus de la hepatitis B (VHB) con su material genético de ADN se integra al genoma del hospedero y causa una mutagénesis de inserción, regulación positiva de la transcripción viral e inducción de la inestabilidad genómica (5). Además, su proteína HBx induce la producción de interleuquina-6 (IL-6) por los hepatocitos, activando de esta manera no sólo la regeneración hepática sino también los procesos de inflamación crónica (6). Por su parte, el virus de la hepatitis C (VHC) que contiene ARN no se integra al genoma del hospedero, sino que sus proteínas no estructurales (NS) interactúan con muchas vías de señalización intracelular del hepatocito, induciendo inflamación crónica, fibrosis e iniciación de los mecanismos de carcinogénesis hepática (7). Es así como, el carcinoma hepatocelular (CHC) que es un tumor de los hepatocitos se ha asociado con la enfermedad hepática crónica y la cirrosis; que a su vez están relacionadas a la infección por los virus de la hepatitis B y C (8,9).

Los procesos de regeneración, fibrogénesis y carcinogénesis hepática suelen suceder concomitantemente o de forma que uno lleva al otro dependiendo de los actores biológicos, químicos y del microambiente tisular dado en un contexto específico (10,11,12). El proceso de regeneración hepática se inicia con la IL-6 proveniente de las células de Kupffer (CKu), seguido de proliferación de hepatocitos en respuesta a factores de crecimiento como el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y el factor de crecimiento transformante alfa (TGF α). Al final, participa el TGF β como mediador central de la fibrogénesis y regulador importante de la tumorigénesis hepática. Se pretende con esta revisión presentar, a la luz del conocimiento actual, el papel que cumplen los actores implicados en la respuesta del hígado cuando se presenta infección por los virus VHB y VHC.

Regeneración hepática.

Al estudiar la regeneración hepática, en modelos de hepatectomía parcial (HxP), se ha señalado que diferentes actores participan en este proceso. Se ha observado por ejemplo que las células hepáticas captan el estímulo lesivo y lo asocian a daño hepático; los cambios hemodinámicos del flujo sanguíneo de la vena porta; y el aumento de la tensión de corte. Otro elemento, es la respuesta inmune innata; que incluye el lipopolisacárido (LPS) y los factores del complemento (C3a y C5a) que activan los macrófagos (CKu) vía interacción TLR-4 y receptores para C5a. Esto inicia la activación de la vía de señalización NF-KB. Además, se induce activación de la hemostasia; y, las plaquetas presentes en el lugar liberan su contenido, estimulan la proliferación de hepatocitos o a la célula endotelial sinusoidal del hígado a través de HGF, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) o serotonina. También participan moléculas: citocinas como la IL-6 que desempeña un papel fundamental en la promoción de la homeostasis y la mitosis de los hepatocitos, TNF α que induce múltiples efectos biológicos como activación metabólica, muerte celular necrótica, respuestas inflamatorias y proliferación, HGF que se une a c-Met con efectos biológicos, que incluyen proliferación, supervivencia y angiogénesis. Otros factores incluidos son, VEGF, TGF β ; vías de señalización Wnt/ β -catenina, Notch, mTOR e Hippo (13). Estas respuestas se presentan en el hígado por lesiones agudas o crónicas.

Regeneración hepática, fibrogénesis o carcinogénesis.

Estas respuestas se presentan en el hígado por lesiones agudas o crónicas. Ante una infección viral se activan vías de señalización que ceban al hepatocito para iniciar una respuesta de regeneración; sin embargo, si el ataque viral persiste aparece entonces daño hepatocelular, y al producirse ciclos repetitivos de regeneración se genera un cambio continuo del parénquima hepático, regeneración irregular que conlleva a fibrosis, cirrosis, carcinoma hepatocelular (CHC)(14,15).

En individuos con infección hepática por virus hepatitis C se produce incremento en la expresión de timosina β 4 (T β 4) en las CKu, aumento que se asocia con enfermedad hepática crónica, donde la fibrosis es regulada por la proliferación y activación de las células estrelladas hepáticas (HSCs). En este contexto, aunque no se ha establecido si T β 4 promueve o inhibe la activación de las HSCs, es aceptada su participación en la patogénesis de la fibrosis hepática (16,17). Por otro lado, la evidencia apoya un importante papel de la señalización canónica de Hedgehog (Hh), dependiente o independiente del oncogén de Smoothened (SMO) en la reparación del hígado adulto dañado. En una lesión aguda, la activación de esta vía propende por regenerar las células epiteliales del hígado; sin embargo, la activación persistente del SMO lleva a cicatrización y fibrogénesis del hígado. El gen SMO se comporta como un regulador maestro de la regeneración epitelial hepática por su capacidad de promover la transición epitelio-mesénquima (EMT) en una subpoblación de miofibroblastos derivada de HSCs, con características de célula progenitora multipotente (18).

También se ha reportado que en el paso de un proceso de regeneración a fibrogénesis hepática participan los receptores de quimiocinas CXCR4 y CXCR7 (19,20). Por otro lado, el progreso de una lesión hepática aguda, secundaria a infección

viral, hacia un proceso de carcinogénesis se da por el silenciamiento de genes específicos que participan en la terminación o control negativo de la regeneración hepática, por ejemplo, glipican 3 (GPC3), proteína -1 específica de linfocito (LSP1), supresor -1 de Ras (Rsu-1) e integrina ligada a cinasa (ILK) asociada al complejo α -parvina y PINCH (complejo IPP)(21). Entre los mecanismos involucrados en regeneración, fibrosis y carcinogénesis hepatobiliar, se ha documentado la presentación de una reacción ductular (RD), que es un proceso reactivo a lesiones de la interfaz del compartimiento portal y parenquimatoso (22). En individuos con infección hepática viral crónica, sin otra comorbilidad, la RD aparece predominantemente tardía en el proceso de la enfermedad, años o incluso décadas después de la infección, mientras que en pacientes inmunocomprometidos que cursan con hepatitis B y C, la RD se expande de manera exagerada, extendiéndose floridamente en el parénquima hepático en un 'patrón estelar' y acompañado por un estroma prominente que lleva a fibrosis severa (23).

Proteína X del oncogén codificada por el VHB (HBx)

Para comprender la respuesta regenerativa del hígado ante el ataque de la infección viral se han realizado experimentos en ratones en los que se ha demostrado que la proteína HBx del VHB regula directamente la expresión del gen del activador del plasminógeno tipo uroquinasa (uPA) a través de un mecanismo de regulación epigenético, la hipermetilación del promotor del uPA. El uPA es una enzima esencial para la activación del HGF y su regulación negativa se traduce en hipoactivación de pro-HGF, entorpeciendo así la regeneración hepática (23,24). Así mismo, HBx ocasiona la expresión alterada de genes implicados en el control de la transcripción, la reparación del ADN, la vía metabólica del colesterol y la biosíntesis de isoprenoides, llevando a una reducción de la masa del hígado. Esta regeneración hepática deteriorada, alternativamente está favorecida por la falta de respuesta de Amiloide A sérico (SAA) y por regulación negativa de las enzimas del metabolismo hepático del colesterol: HMG-CoA sintasa, farnesil pirofosfato sintasa y geranil-geranil pirofosfato sintasa (25,26). También se ha encontrado que HBx, altera los pasos iniciales de la regeneración hepática, causando que los hepatocitos hiperprolifere, y que en presencia de una infección crónica las alteraciones conduzcan a un proceso de carcinogénesis(27).

La proteína HBx induce un retardo en la proliferación de hepatocitos necesarios para la regeneración hepática debido a la sobreexpresión de IL-6 (28). Además, propicia la fibrogénesis hepática al activar las HSCs por mecanismos epigenéticos (29). La proteína HBx, el factor de transcripción STAT3 y la interleuquina-22 (IL-22) actuando juntas promueven la proliferación y expansión de células progenitoras hepáticas (LPC) que lleva a la progresión de la enfermedad hepática (30,31). Adicionalmente, HBx inhibe la apoptosis de LPC, al menos en parte mediante la activación de la vía Wnt-1/ β -catenina, lo que explicaría en lesiones crónicas la iniciación de carcinogénesis (34). Se ha encontrado que la falla hepática aguda se caracteriza por una alta proliferación de LPC y una RD que es prominente en presencia de necrosis hepática completa, esto se asocia con formación de tumor y mayor regulación positiva de genes de células madre (EpCAM, CK19, CK7). Mientras que, en presencia de necrosis hepática parcial, los genes sobrerregulados se relacionan con el crecimiento y proliferación celular de hepatocitos. En individuos con falla hepática aguda por virus hepatitis B, el compromiso clínico se correlaciona directamente con los hallazgos histopatológicos; una extensión de la necrosis hepática aumenta la fibrogénesis y la activación de LPC, y esto lleva a más extensión de la necrosis convirtiéndose en un círculo vicioso (35).

Por su parte, cuando se está en presencia de daño hepático crónico como consecuencia de infecciones virales, hay una pérdida de control sobre la regeneración hepática, por lo que se acumulan componentes de la matriz extracelular (ECM): fibronectina, colágenos y proteoglicanos, que son los principales actores en la formación de tejido cicatricial. Si bien se acepta que el VHB es un virus no citopático, produce una inflamación persistente por una respuesta inmune mediada por células que destruyen las células infectadas, llevando a fibrosis hepática, generada por un desequilibrio en la producción de la EMC por las HSCs (36).

Por otra parte, se ha encontrado que micro RNAs específicos del hígado son alterados por el VHB, lo que contribuye al daño hepático. Algunos de estos miRNAs funcionan como reguladores de la respuesta inmune contra el VHB, por ejemplo, miR-155 mejora la expresión de varios genes antivirales inducidos por interferón contra VHB, a través de la supresión directa de la expresión del supresor de la señalización de citoquinas 1 (SOCS1), y subsecuentemente mejora la vía de señalización JAK/STAT. Hallazgos recientes indican que la alteración de miRNAs relacionados con la vía de TLR, durante la infección por VHB, podría desempeñar un papel importante en la prevención de la eliminación del VHB por la inmunidad innata del hospedador (37,38). Otro tipo de RNA no codificante, en este caso de cadena larga, que es regulado negativamente en su expresión por HBx es lncRNA-Dreh, que puede inhibir el crecimiento y las metástasis del CHC *in vitro* e *in vivo*, y actúa a través de la modulación del citoesqueleto por la expresión reprimida de la vimentina(40) (Tabla 1).

Tabla 1. Mediadores de procesos hepáticos en hepatitis viral(40).

Proteína viral/proceso	Regeneración		Fibrogénesis		Carcinogénesis	
	Activación	Inhibición	Activación	Inhibición	Activación	Inhibición
HBx/VHB		Activador uPA	Inflamación		Wnt-1/ β -catenina	
		Genes colesterol e isoprenoides	Necrosis hepática/LPC		LncRNA- dreh	
		Sobreexpresión IL-6	Fibronectina, colágenos, proteoglicanos			
		Expresión LPC	HSCs/EMC			
		Inhibición apoptosis LPC	miRNA/TLR			

No existe un estudio directo sobre la inducción de CHC debido a la regeneración hepática anormal causada por el VHB. Sin embargo, estudios relacionados sugieren la posibilidad de una relación entre los dos eventos(41).

Proteína no estructural NS3/4A del VHC

Después de una infección aguda del VHC, un 80% de los individuos progresan a hepatitis crónica, lo que aumenta significativamente el riesgo de cirrosis, fibrosis y CHC. Las proteasas virales y celulares son responsables de la escisión y producción de 10 proteínas virales: proteínas estructurales, y proteínas no estructurales. La proteína no estructural 3 (NS3/4A), del VHC, determina parcialmente la gravedad de la fibrosis hepática en diferentes etapas de la infección, modulando la inflamación y la regeneración de hepatocitos. En etapa temprana, promueve la inflamación, apoptosis de hepatocitos y la fibrogénesis por activación de HSCs; mientras que en fase crónica, disminuye la progresión de la fibrosis, mediante amortiguación de la inflamación y supresión de la apoptosis de hepatocitos, favoreciendo así la regeneración hepática y propiciando un ambiente favorable para la supervivencia y persistencia del virus (42,43). De esta manera, el VHC se beneficia para su supervivencia, de niveles aumentados de Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α) en el proceso inflamatorio hepático(44). De alguna manera la proteína NS3/4A promueve la activación del NF- κ B y la producción de TNF α , probablemente a través de un mecanismo de escisión de la proteína tirosinfosfatasa de las células T, proceso que a su vez impide la apoptosis de hepatocitos y apoya la regeneración hepática (45).

En la hepatitis C, la expansión de LPC está relacionada con fibrosis, esteatosis, inflamación y deterioro en la replicación de hepatocitos, esto correlacionado con hepatocitos con CK7+ expresado al alta y hepatocitos con Ki67 y p21 expresados a la baja y alta, respectivamente (46).

Otra proteína del VHC, la proteína Core sobre regula muchos genes involucrados en el crecimiento celular, en particular los de Wnt-1 y su blanco WISP-2, sobreexpresión que al inicio de la regeneración hepática es deseable, pero que en un estado crónico puede iniciar un proceso de carcinogénesis. La proteína core modula además los genes del metabolismo de lípidos y del sistema de defensa celular (47).

Del mismo modo, se ha demostrado una expresión significativa de receptores TLR4 por células progenitoras hepáticas (LPC) y células epiteliales de los conductos biliares interlobulares en los pacientes con hepatitis C crónica, esto se traduce en mayor inflamación hepática, activación de miofibroblastos portal/septal y fibrogénesis (48). Por otro lado, la proteína core inhibe el efecto del miR-152 sobre Wnt-1, que se traduce finalmente en hiperproliferación de hepatocitos y carcinogénesis (49)(Tabla 2).

Estrés oxidativo. Diversos reportes indican que cinco proteínas del VHC, core, E1, E2, NS4B y NS5A, estimulan la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), mediado por la activación de la transcripción del gen Nrf2, la cual puede presentarse de forma dependiente o independiente de ROS: La activación dependiente involucra la fosforilación de Nrf2 por proteína quinasa C (PKC), y en la activación independiente interviene casein quinasa 2 (CK2) y PI3K.

Tabla 2. Mediadores de procesos hepáticos en hepatitis viral C (49).

Proteína viral/ proceso	Regeneración		Fibrogénesis		Carcinogénesis	
	Activación	Inhibición	Activación	Inhibición	Activación	Inhibición
NS3/4A/VHC	Escisión tirosinfosfatasa células T		HSCs			
	NFκβ/TNFα		Apoptosis hepatocitos			
			Inflamación			
			LPC			
Core/VHC			Expresión TLR4		Wnt-1/WISP-2	
					Inhibición miR-152	

La proteína core además de actuar como un potente inductor de estrés oxidativo, se comporta como un activador del sistema antioxidante de defensa, incluso en pequeñas cantidades. La activación del sistema de defensa antioxidante, durante la expresión de proteínas del VHC en infección aguda puede mitigar los efectos dañinos del estrés oxidativo, protegiendo de esta manera a las células infectadas (50). Al mismo tiempo, las células madre mesenquimales tienen alta actividad antioxidante y se ha sugerido que lo realizan mediante la vía Nrf2. De esta manera es claro que la actividad antioxidante es esencial para la promoción de la regeneración hepática, y los factores enunciados aquí inducen la expresión de una amplia gama de genes antioxidantes (51).

Factor de crecimiento del nervio. Los niveles de expresión de ARNm de neurotrofina p75, que es el receptor del factor de crecimiento nervioso (NGF), se elevan significativamente en los tejidos hepáticos de portadores crónicos de VHB y VHC. Este comportamiento puede explicarse porque los componentes virales en presencia de agresión hepática persistente modulan la expresión del receptor p75, buscando que este regule negativamente las HSCs activadas, disminuyendo de esta forma el estado de fibrogénesis y se retarde el estado de cirrosis que crearía un ambiente desfavorable para la persistencia del virus (52).

Quinasas JNK. En modelos animales que simulan falla hepática fulminante de origen viral, se ha reportado que la vía de la proteína-B1 del grupo de alta movilidad-TLR-4 (HMGB1-TLR4) puede contribuir al daño inflamatorio, un efecto que podría ser en parte mediado por la activación y translocación al núcleo del NF-κβ; además de niveles elevados de ARNm de IL-1β, IL-6, TNFα y proteína C reactiva. De igual manera las quinasas JNK, que median en los procesos inflamatorios para la inducción de la expresión de citoquinas inflamatorias y la apoptosis, en la vía de señalización mediada por TNFα, juegan un papel clave en la lesión hepática aguda (53).

Wnt/Beta-catenina. Se ha propuesto a la vía de señalización Wnt/beta-catenina como actor principal en la regulación de la diferenciación de LPC en la fase temprana de la regeneración hepática (54,55,56,57). En presencia de hepatitis viral crónica, los miofibroblastos periportales expresan actina-α de músculo liso (α-SMA), que pueden corresponder a las células mesenquimales Thy1+, que proporcionan el ligando de Notch, Jagged1. Este actuaría sobre el receptor Notch expresado en LPC para activarlo al final de su vía de señalización, lo que llevaría a la diferenciación de LPC a colangiocitos. Ahora, cuando el hepatocito muere, el macrófago que lo fagocita se activa y estimula la producción de Wnt3a, molécula canónica que actuaría sobre LPC para inducir la señalización de β-catenina y la expresión de un inhibidor de la señal Notch, el Numb. Esto eventualmente resulta en supresión de la señalización predeterminada de Notch, diferenciación biliar de las LPC, y por el contrario, estimula la diferenciación de LPC a hepatocitos (58).

Por su parte, la proteína β-catenina puede regular sus propios niveles a través de un mecanismo de inhibición de retroalimentación en un entorno de crecimiento regulado, como la regeneración hepática. Este ciclo de retroalimentación inhibitoria parece aplicarse a nivel de la proteína Wnt-1. El aumento inicial de la proteína β-catenina, necesario para iniciar la expresión del gen diana y la proliferación celular, es controlado por la activación de su vía de degradación. Aberraciones en este circuito de retroalimentación negativa pueden hacer que la señalización de β-catenina provoque constitutivamente la desregulación de la regeneración hepática (59,60).

Se ha observado la expresión diferencial de varios lncRNA durante la regeneración hepática después de la hepatectomía parcial en ratones; entre ellos está lncRNA asociado con la regeneración del hígado 1 (lncRNA-LALR1), que mejora la progresión del ciclo celular y la proliferación de hepatocitos, a través de inducción de la expresión de ciclina D1 y activación de la señalización de Wnt/β-catenina (61).

TGF-BETA. El TGF β es una citocina profibrótica multifuncional. Su isoforma TGF- β 1 tiene un papel fundamental en la patogénesis de la inflamación hepática, la fibrosis, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (61). El TGF β es un mediador central de la fibrogénesis y desempeña un papel importante en la regulación de la tumorigénesis. Las células estrelladas hepáticas (HSCs) y el factor de crecimiento del tejido conectivo permiten la activación de su función. Las vías de señalización descendentes para TGF β incluyen vías canónicas (asociada con Smad) y no canónicas (no asociada con Smad). El TGF β puede inducir fibrosis a través de la activación de estas dos vías, lo que resulta en la activación de miofibroblastos y producción excesiva de matriz extracelular(62,63,64,65).

Los Smads median las respuestas intracelulares al TGF β . Los Smads son regulados a través de la fosforilación directa por las actividades de quinasas de los receptores de TGF β (T β RI y T β RII). Cuando el Smad2/3 activado forma un heterotrímero con Smad4 en ese momento se traslocan al núcleo celular. Aquí el complejo se asocia con otros factores de transcripción y regula la expresión de genes diana uniéndose a promotores que contienen el elemento de unión Smad. Así mismo, TGF β puede activar vías no canónicas como JAK, Erk, JNK, p38 MAPK quinasas, Ras y RhoA (66). En suma, la desregulación de la vía de señalización del TGF β podría resultar en el desarrollo de cáncer a través de efectos directos o indirectos sobre otras vías de señalización intracelular (67).

Respuesta inmune a infección de virus de la hepatitis. El VHB es un virus no citopático y el grado de daño hepático en la infección crónica por VHB está determinado por la activación del sistema inmunológico. La interacción entre la tolerancia y la depuración inmunológicas predice la progresión de la enfermedad crónica por VHB. La desregulación inmunitaria inducida por el VHB en entornos crónicos es un nicho fértil para el desarrollo del CHC. Las células NK maduras activas tienen funciones antivirales y antitumorales críticas; sin embargo, se detectó un cambio de una célula NK a un fenotipo menos activo e inmaduro, confirmado por una baja capacidad citolítica/citotóxica, y baja producción de IFN γ , durante la infección crónica por VHB y en el CHC-VHB. Por su parte, la persistencia viral del VHC promueve la perturbación inmunológica en el microambiente hepático a través de la inhibición de la señalización del interferón la diferenciación de células T CD4+ hacia fenotipos más letales, el reclutamiento de células Treg inmunosupresoras en el hígado y la desactivación de las células T CD8+ citotóxicas. Luego se desarrolla una inflamación crónica de bajo grado, junto con cambios fibróticos y cirróticos con altas posibilidades de escape del tumor, vigilancia inmunológica alterada y, finalmente, CHC. La infección crónica por VHC aumenta la producción de citocinas linfotóxica (LT) α y β y su receptor (LT β R) en los hepatocitos. Se observó que esta regulación positiva condujo a una mayor infiltración de varios subconjuntos linfocíticos que precedieron al desarrollo del CHC. La inflamación crónica, independiente de su causa, representa el factor de riesgo más significativo para CHC. La carcinogénesis mediada por el VHB es un proceso complejo que implica la integración del ADN viral en el genoma del huésped, lo que finalmente conduce a la manipulación viral de la señalización celular y la proliferación. Esto conduce a una cascada de eventos que convierte a los hepatocitos normales en células malignas (68,69,70).

Células madre mesenquimales. Las células madre mesenquimales (MSCs), disminuyen la fibrosis hepática asociada a daño crónico del hígado por infecciones virales. Ellas son capaces de reducir la proliferación de HSCs activadas y la síntesis de colágeno a través del contacto directo o indirecto célula-célula. En el modo de contacto indirecto, factores tróficos (IL-10, HGF, TGF- β 3, y TNF α) que son secretadas por MSCs inhiben la proliferación de las HSCs y disminuyen la síntesis de colágeno, mientras que HGF y NGF promueven la apoptosis de las HSCs.

Las MSCs al ser co-cultivadas con HSCs suprimen significativamente la proliferación y la expresión de α -SMA por las HSCs a través del contacto célula-célula, y esta actividad está parcialmente mediada por activación de la vía Notch. Además, MSCs pueden regular la expresión de metaloproteinasas de la matriz (MMPs), como se observó en el incremento en la expresión de MMP-2, -9, -13 y -14, e igualmente intervino en la regulación de los inhibidores tisulares de MMPs (TIMPs) mediante la disminución de la expresión de TIMP-1; como se ha descrito en estudios, estas alteraciones se asocian generalmente con la resolución de la fibrosis (71,72).

También se ha reportado que la fusión celular y la diferenciación directa (transdiferenciación) son las dos vías posibles por los que las MSCs pueden lograr la plasticidad que se requiere para el desarrollo de los hepatocitos. La diferenciación directa puede resultar de la exposición de las células competentes a las señales específicas del hígado en proceso de regeneración. Se sugiere que la diferenciación directa es el mecanismo primario que puede dar lugar a la regeneración sustancial del hígado por la fusión de células madre de médula ósea y células madre mesenquimales (BM-MSCs) (73).

Matriz extracelular (ECM). Una característica prominente de la respuesta a la lesión hepática es la aparición muy temprana de proteínas recién sintetizadas de ECM, tales como tenascina – C y fibronectina –EIIIA celular. En la inflamación aguda autolimitada, los cambios de ECM son transitorios y la arquitectura hepática es en su mayoría restaurada, mientras que, en la lesión sostenida, la respuesta inflamatoria es persistente y hay mayor acumulación de ECM que lleva a sustituir

progresivamente el parénquima del hígado por tejido fibrótico de cicatrización. En injuria hepática aguda, con necrosis, el origen de las células que reemplazan los hepatocitos desaparecidos son las células progenitoras hepáticas (LPC) (58,59). Los mecanismos por los que las metaloproteinasas (MMP) afectan a la regeneración del hígado probablemente es multifactorial; MMPs y los Inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMPs) son los principales reguladores del volumen de ECM en la fibrosis hepática. Las HSCs, que expresan componentes de ECM, MMP y TIMP se cree que desempeñan un papel central en el desarrollo de la fibrosis hepática. Las MMPs derivadas de hepatocitos también son mediadores importantes del volumen de ECM, por lo tanto, la célula fuente de MMP es probablemente importante para determinar el fenotipo fibrótico definitivo. La MMP-9 es un importante mediador de reclutamiento de leucocitos y el exceso de expresión de TIMP-1 o TIMP-2 favorece la fibrosis hepática (34,35,36,37).

La señalización Hedgehog (Hh) regula la proliferación y activación de las HSCs, que conduce a la fibrosis hepática. Además, el TGF β y Hh promueven la transición epitelial-mesenquimal, que es una importante vía patogénica que contribuye a la acumulación excesiva de las HSCs activadas, dando lugar a los depósitos de colágeno durante la fibrosis hepática (60). El fracaso de la remodelación de ECM después de una lesión de hígado fibrótico crónico dificulta la capacidad del hígado para activar las LPC. Por lo tanto, las interacciones de las LPC, en su nicho, con laminina es fundamental para la regeneración hepática por LPC (69,75,76).

La degradación de colágeno de tipo I no se produce hasta cuando aparece la cirrosis. En etapas iniciales de la fibrosis hay poca acumulación de ECM, porque la captación celular de fragmentos de colágeno puede ser más eficiente que en las etapas de fibrosis avanzada, cuando se encuentra más inflamación (reclutamiento de macrófagos), acumulación de ECM, y actividad de MMP. De utilidad clínica, en pacientes con infección crónica del VHC se requiere valorar el grado y compromiso del parénquima, con productos de la ECM, el patrón de oro es la biopsia hepática. Sin embargo, el monitoreo serial de la fibrosis hepática con herramientas no invasivas se vuelve indispensable (77), por lo que biomarcadores en suero, fragmentos de proteínas de la EMC se siguen evaluando. En pacientes con hepatitis C crónica, el Pro-Colágeno - 3 (Pro-C3) ha resultado útil como marcador diagnóstico único; sin embargo, los modelos de multimarcadores podrían tener mejor valor diagnóstico para la detección de fibrosis significativa y avanzada (78).

CONCLUSIÓN

Los ciclos repetidos de regeneración hepática, en casos de infección por virus de la hepatitis B y C, generan un cambio continuo del parénquima hepático, regeneración irregular, que conlleva a fibrogénesis, cirrosis, falla hepática y carcinogénesis. En este continuo reajuste bioquímico-celular durante la respuesta inflamatoria sostenida frente a moléculas antigénicas virales del VHC y VHB, participan células progenitoras hepáticas, células madre mesenquimales, células estelares hepáticas, vía de señalización Wnt/Beta-catenina, especies reactivas de oxígeno; Factor de crecimiento del nervio, quinasas JNK, proteínas de matriz extracelular, entre otras.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
2. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* 2019;70:151–171.
3. Bejarano Ramírez, D. F., Alvis Zakzuk, N. J., Carrasquilla Gutiérrez, G., Porras Ramírez, A., & Vera Torres, A. (2023). Enfermedad hepática en Colombia: estimación de la carga económica y de enfermedad. *Revista Colombiana De Gastroenterología*, 38(2), 155–166. <https://doi.org/10.22516/25007440.1007>.
4. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization; 2024. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

5. Bartosch B. Hepatitis B and C Viruses and Hepatocellular Carcinoma. *Viruses*. 2010;2(8):1504-9.
6. Suhail M, Abdel-Hafiz H, Ali A, Fatima K, Damanhour GA, Azhar E, et al. Potential mechanisms of hepatitis B virus induced liver injury. *World J Gastroenterol*. 2014;20(35):12462-72.
7. Zhang M, Gu J, Zhang C. Hepatitis B virus X protein binding to hepsin promotes C3 production by inducing IL-6 secretion from hepatocytes. *Oncotarget*. 2016;7(7):7780-800.
8. Herzer K, Gerken G, Hofmann TG. Hepatitis C-associated liver carcinogenesis: Role of PML nuclear bodies. *World J Gastroenterol*. 2014;20(35):12367-71.
9. Patel P, Schutzer SE, Pyrsopoulos N. Immunobiology of hepatocarcinogenesis: Ways to go or almost there? *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2016;7(3):242-55.
10. Chitapanarux T, Phornphutkul K. Risk Factors for the Development of Hepatocellular Carcinoma in Thailand. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3(3):182-8.
11. Pikarsky E, Porat RM, Stein I, Abramovitch R, Amit S, Kasem S, et al. NF-kappaB functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature*. 2004;431(7007):461-6.
12. Maeda S, Kamata H, Luo JL, Leffert H, Karin M. IKKbeta couples hepatocyte death to cytokine-driven compensatory proliferation that promotes chemical hepatocarcinogenesis. *Cell*. 2005;121(7):977-90.
13. Sakurai T, He G, Matsuzawa A, Yu GY, Maeda S, Hardiman G, et al. Hepatocyte necrosis induced by oxidative stress and IL-1 alpha release mediate carcinogen-induced compensatory proliferation and liver tumorigenesis. *Cancer cell*. 2008;14(2):156-65.
14. Huang W, Han N, Du L, Wang M, Chen L, Tang H. A narrative review of liver regeneration—from models to molecular basis. *Ann Transl Med* 2021;9(22):1705
15. Su T-H, Kao J-H, Liu C-J. Molecular Mechanism and Treatment of Viral Hepatitis-Related Liver Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2014;15(6):10578-604.
16. Park E-S, Park YK, Shin CY, Park SH, Ahn SH, Kim DH, et al. Hepatitis B virus inhibits liver regeneration via epigenetic regulation of urokinase-type plasminogen activator. *Hepatology*. 2013;58(2):762-76.
17. Karidis NP, Delladetsima I, Theocharis S. Hepatocyte Turnover in Chronic HCV-Induced Liver Injury and Cirrhosis. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:654105.
18. Kim J, Jung Y. Potential Role of Thymosin Beta 4 in Liver Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2015;16(5):10624-35.
19. Michelotti GA, Xie G, Swiderska M, Choi SS, Karaca G, Krüger L, et al. Smoothed is a master regulator of adult liver repair. *J Clin Invest*. 2013;123(6):2380-94.
20. Ding B-S, Cao Z, Lis R, Nolan DJ, Guo P, Simons M, et al. Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis. *Nature*. 2014;505(7481):97-102.
21. Seki E, Brenner DA. Recent advancement of molecular mechanisms of liver fibrosis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015;22(7):512-8.
22. Michalopoulos GK. Regenerative responses to liver injury. *Eur J Med Res*. 2014;19(Suppl 1):S1-S.
23. Desmet VJ. Ductal plates in hepatic ductular reactions. Hypothesis and implications. I. Types of ductular reaction reconsidered. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2011;458(3):251-9.
24. Gouw ASH, Clouston AD, Theise ND. Ductular reactions in human liver: Diversity at the interface. *Hepatology*. 2011;54(5):1853-63.

25. Sidorkiewicz M, Jais J-P, Tralhao G, Morosan S, Giannini C, Brezillon N, et al. Gene modulation associated with inhibition of liver regeneration in hepatitis B virus X transgenic mice. *World J Gastroenterol*. 2008;14(4):574-81.
26. Tralhao JG, Roudier J, Morosan S, Giannini C, Tu H, Goulénok C, et al. Paracrine in vivo inhibitory effects of hepatitis B virus X protein (HBx) on liver cell proliferation: An alternative mechanism of HBx-related pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(10):6991-6.
27. Hodgson AJ, Keasler VV, Slagle BL. Premature Cell Cycle Entry Induced by Hepatitis B Virus Regulatory HBx Protein During Compensatory Liver Regeneration. *Cancer Res*. 2008;68(24):10341-8.
28. Quétier I, Brezillon N, Duriez M, Massinet H, Giang E, Ahodantin J, et al. Hepatitis B virus HBx protein impairs liver regeneration through enhanced expression of IL-6 in transgenic mice. *J Hepatol*. 59(2):285-91.
29. Martín-Vílchez S, Sanz-Cameno P, Rodríguez-Muñoz Y, Majano PL, Molina-Jiménez F, López-Cabrera M, et al. The hepatitis B virus X protein induces paracrine activation of human hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2008;47(6):1872-83.
30. Fotiadu A, Tzioufa V, Vrettou E, Koufogiannis D, Papadimitriou CS, Hytioglou P. Progenitor cell activation in chronic viral hepatitis. *Liver Int*. 2004;24(3):268-74.
31. Gao B, Wang H, Lafdil F, Feng D. STAT proteins - key regulators of anti-viral responses, inflammation, and tumorigenesis in the liver. *J Hepatol*. 2012;57(2):430-41.
32. Mao SA, Glorioso JM, Nyberg SL. Liver regeneration. *Transl Res*. 163(4):352-62.
33. Kaur S, Siddiqui H, Bhat MH. Hepatic Progenitor Cells in Action: Liver Regeneration or Fibrosis? *The American journal of pathology*. 2015;185(9):2342-50.
34. Shen L, Zhang X, Hu D, Feng T, Li H, Lu Y, et al. Hepatitis B virus X (HBx) play an anti-apoptosis role in hepatic progenitor cells by activating Wnt/ β -catenin pathway. *Mol Cell Biochem*. 2013;383(1):213-22.
35. Nissim O, Melis M, Diaz G, Kleiner DE, Tice A, Fantola G, et al. Liver Regeneration Signature in Hepatitis B Virus (HBV)-Associated Acute Liver Failure Identified by Gene Expression Profiling. *PLoS ONE*. 2012;7(11):e49611.
36. Duarte S, Baber J, Fujii T, Coito AJ. Matrix metalloproteinases in liver injury, repair and fibrosis. *Matrix Biol*. 2015;0:147-56.
37. Kitab B, Alj HS, Ezzikouri S, Benjelloun S. MicroRNAs as Important Players in Host-hepatitis B Virus Interactions. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3(2):149-61.
38. Lopes JAG, Borges-Canha M, Pimentel-Nunes P. Innate immunity and hepatocarcinoma: Can toll-like receptors open the door to oncogenesis? *World J Hepatol*. 2016;8(3):162-82.
39. Kiziltas S. Toll-like receptors in pathophysiology of liver diseases. *World J Hepatol*. 2016;8(32):1354-69.
40. Takahashi K, Yan I, Haga H, Patel T. Long noncoding RNA in liver diseases. *Hepatology*. 2014;60(2):744-53.
41. Bansal R, Frelin L, Brenndörfer ED, Storm G, Prakash J, Sällberg M. Hepatitis C Virus Nonstructural 3/4A Protein Dampens Inflammation and Contributes to Slow Fibrosis Progression during Chronic Fibrosis In Vivo. *PLoS ONE*. 2015;10(6):e0128466.
42. Park ES, Dezhbord M, Lee AR, Park BB, Kim KH. Dysregulation of Liver Regeneration by Hepatitis B Virus Infection: Impact on Development of Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022 Jul 22;14(15):3566
43. Martineau, CA., Rivard, N. y Bisailon, M. De los virus al cáncer: exploración del papel de la proteína NS3 del virus de la hepatitis C en la carcinogénesis. *Infect Agents Cancer* 19 , 40 (2024).

44. Arnaud N, Dabo S, Akazawa D, Fukasawa M, Shinkai-Ouchi F, Hugon J, et al. Hepatitis C virus reveals a novel early control in acute immune response. *PLoS pathogens*. 2011;7(10):e1002289.
45. Wang K, Lin B. Pathophysiological Significance of Hepatic Apoptosis. *ISRN Hepatol*. 2013;2013:14.
46. Lanthier N, Rubbia-Brandt L, Spahr L. Liver progenitor cells and therapeutic potential of stem cells in human chronic liver diseases. *Acta Gastroenterol Belg*. 2013;76(1):3-9.
47. Fukutomi T, Zhou Y, Kawai S, Eguchi H, Wands JR, Li J. Hepatitis C virus core protein stimulates hepatocyte growth: Correlation with upregulation of wnt-1 expression. *Hepatology*. 2005;41(5):1096-105.
48. Vespasiani-Gentilucci U, Carotti S, Onetti-Muda A, Perrone G, Ginanni-Corradini S, Latasa MU, et al. Toll-like receptor-4 expression by hepatic progenitor cells and biliary epithelial cells in HCV-related chronic liver disease. *Mod Pathol*. 2012;25(4):576-89.
49. Huang S, Xie Y, Yang P, Chen P, Zhang L. HCV Core Protein-Induced Down-Regulation of microRNA-152 Promoted Aberrant Proliferation by Regulating Wnt1 in HepG2 Cells. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e81730.
50. Ivanov AV, Smirnova OA, Ivanova ON, Masalova OV, Kochetkov SN, Isagulants MG. Hepatitis C Virus Proteins Activate NRF2/ARE Pathway by Distinct ROS-Dependent and Independent Mechanisms in HUH7 Cells. *PLoS ONE*. 2011;6(9):e24957.
51. Quintanilha LF, Takami T, Hirose Y, Fujisawa K, Murata Y, Yamamoto N, et al. Canine mesenchymal stem cells show antioxidant properties against thioacetamide-induced liver injury in vitro and in vivo. *Hepatol Res*. 2014;44(10):E206-E17.
52. Amoras EdSG, Gomes STM, Freitas FB, Santana BB, Ishak G, de Araújo MTF, et al. NGF and P75(NTR) Gene Expression Is Associated with the Hepatic Fibrosis Stage Due to Viral and Non-Viral Causes. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0121754.
53. Laliena A, Miguel BS, Crespo I, Alvarez M, González-Gallego J, Tuñón MJ. Melatonin attenuates inflammation and promotes regeneration in rabbits with fulminant hepatitis of viral origin. *J Pineal Res*. 2012;53(3):270-8.
54. Boulter L, Govaere O, Bird TG, Radulescu S, Ramachandran P, Pellicoro A, et al. Macrophage derived Wnt signalling opposes Notch signalling in a Numb mediated manner to specify HPC fate in chronic liver disease in human and mouse. *Nat Med*. 2012;18(4):572-9.
55. Apte U, Thompson MD, Cui S, Liu B, Cieply B, Monga SPS. Wnt/ β -catenin signaling mediates oval cell response in rodents. *Hepatology*. 2008;47(1):288-95.
56. Stoick-Cooper CL, Weidinger G, Riehle KJ, Hubbert C, Major MB, Fausto N, et al. Distinct Wnt signaling pathways have opposing roles in appendage regeneration. *Development (Cambridge, England)*. 2007;134(3):479-89.
57. Ozhan G, Weidinger G. Wnt/ β -catenin signaling in heart regeneration. *Cell regeneration (London, England)*. 2015;4(1):3.
58. Itoh T, Miyajima A. Liver regeneration by stem/progenitor cells. *Hepatology*. 2014;59(4):1617-26.
59. Monga SP, Pediaditakis P, Mule K, Stolz DB, Michalopoulos GK. Changes in WNT/ β -catenin pathway during regulated growth in rat liver regeneration. *Hepatology*. 2001;33(5):1098-109.
60. Nejak-Bowen KN, Monga SP. β -catenin signaling, liver regeneration and hepatocellular cancer: sorting the good from the bad. *Seminars in cancer biology*. 2011;21(1):44-58.
61. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(41):11567-83.

62. Joo Y-E, Seo Y-H, Lee W-S, Kim H-S, Choi S-K, Rew J-S, et al. Expression of Tissue Inhibitors of Metalloproteinases (TIMPs) in Hepatocellular Carcinoma. *Korean J Intern Med*. 2000;15(3):171-8.
63. Liu W-h, Song F-q, Ren L-n, Guo W-q, Wang T, Feng Y-x, et al. The multiple functional roles of mesenchymal stem cells in participating in treating liver diseases. *J Cell Mol Med*. 2015;19(3):511-20.
64. Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S45-53.
65. Riehle KJ, Dan YY, Campbell JS, Fausto N. New Concepts in Liver Regeneration. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(Suppl 1):203-12.
66. Choi SS, Omenetti A, Witek RP, Moylan CA, Syn W-K, Jung Y, et al. Hedgehog pathway activation and epithelial-to-mesenchymal transitions during myofibroblastic transformation of rat hepatic cells in culture and cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;297(6):G1093-G106.
67. Massagué J. TGFbeta en el cáncer. *Cell*. 2008.
68. Biernacka A, Dobaczewski M, Frangogiannis NG. Señalización de TGF-β en fibrosis. *Factores de crecimiento*. 2011; 29:196–202.
69. Mirzaei H, Faghihloo E. Los virus como moduladores clave de la vía TGF-β: un arma de doble filo involucrada en el cáncer. *Rev Med Virol*. 2018; 28.
70. Mahmoudvand S, Shokri S, Taherkhani R, Farshadpour F. Hepatitis C virus core protein modulates several signaling pathways involved in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2019 Jan 7;25(1): 42-58.
71. Budi EH, Duan D, Derynck R. Receptores del factor de crecimiento transformante β y Smads: complejidad regulatoria y versatilidad funcional. *Trends Cell Biol*. 2017; 27 :658–672.
72. Ríos-López D, Aranda-López Y, Sosa-Garrocho M, Macías-Silva M. La plasticidad del hepatocito y su relevancia en la fisiología y la patología hepática. *TIP [revista en la Internet]*. 2020 [citado 2024 Dic 08]; 23: e20200225. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-888X2020000100205&lng=es.
73. Zaki MYW, Fathi AM, Samir S, Eldafashi N, William KY, Nazmy MH, Fathy M, Gill US, Shetty S. Innate and Adaptive Immunopathogenesis in Viral Hepatitis; Crucial Determinants of Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022 Feb 28;14(5):1255
74. Galasso, L.; Cerrito, L.; Maccauro, V.; Termite, F.; Mignini, I.; Esposto, G.; Borriello, R.; Ainora, M.E.; Gasbarrini, A.; Zocco, M.A. Inflammatory Response in the Pathogenesis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Double-Edged Weapon. *Int. J. Mol. Sci*. 2024, 25, 7191
75. Varghese, N.; Majeed, A.; Nyalakonda, S.; Boortalary, T.; Halegoua-DeMarzio, D.; Hann, H.-W. Revisión de factores relacionados con el riesgo persistente de carcinoma hepatocelular asociado al virus de la hepatitis B. *Cancers* 2024 , 16 , 777
76. Best J, Manka P, Syn W-K, Dollé L, van Grunsven LA, Canbay A. Role of liver progenitors in liver regeneration. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2015;4(1):48-58.
77. Jieanu CF, Ungureanu BS, Săndulescu DL, Gheonea IA, Tudorașcu DR, Ciurea ME, et al. Quantification of liver fibrosis in chronic hepatitis B virus infection. *J Med Life*. 2015;8(3):285-90.
78. Nielsen MJ, Kazankov K, Leeming DJ, Karsdal MA, Krag A, Barrera F, et al. Markers of Collagen Remodeling Detect Clinically Significant Fibrosis in Chronic Hepatitis C Patients. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0137302.