



FUNCIÓN DE LAS PLAQUETAS EN LA REPARACIÓN HEPÁTICA

Laura García Bustillo 54025846-L

Grado en Farmacia. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid
Trabajo de Fin de Grado. Madrid, 13 de junio de 2018.

INTRODUCCIÓN

PLAQUETAS

Son fragmentos citoplasmáticos **anucleados** provenientes del megacariocito (MKs). En su estructura, destacan los **gránulos lisosomales**, **gránulos electrodensos** y **gránulos alfa**, que **liberan su contenido** durante la activación y constricción plaquetaria: **factor de crecimiento del hepatocito** (HGF), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), serotonina, **ADP**, **ATP**, el **factor de crecimiento epidérmico** (EGF), el **factor de crecimiento transformante de tipo β** (TGF- β) y la esfingosina 1-fosfato (S1P), entre otros.

Tienen **múltiples funciones extra-homeostásicas**, como la **inflamación** y la **reparación y regeneración tisular**.

Cuando hay **daño hepático**, las **plaquetas se acumulan** en el **espacio de Disse**, **interaccionan** con las **células hepáticas** y **liberan el contenido** de sus **gránulos**.

CÉLULAS HEPÁTICAS

HSCs

Espacio de Disse.
Almacenamiento de vitamina A.
Daño hepático \rightarrow activación:
producción de **grandes cantidades de ECM** + secreción de TGF- β \rightarrow **fibrosis**.

LSCs

Capa continua de endotelio con poros.
Secretan citoquinas inmunorreguladoras y factores de crecimiento.

Células de Kupffer
Macrófagos.
Secretan citoquinas estimuladoras del crecimiento: IL-6 y TNF- α promueven proliferación de hepatocitos tras hepatectomía.

PLAQUETAS \rightarrow LSCs

PLAQUETAS \leftrightarrow CÉLULAS DE KUPFFER

DAÑO HEPÁTICO

El **fallo hepático agudo** (ALF) es multicausal. Es el resultado de una **pérdida rápida** de la función de los hepatocitos.

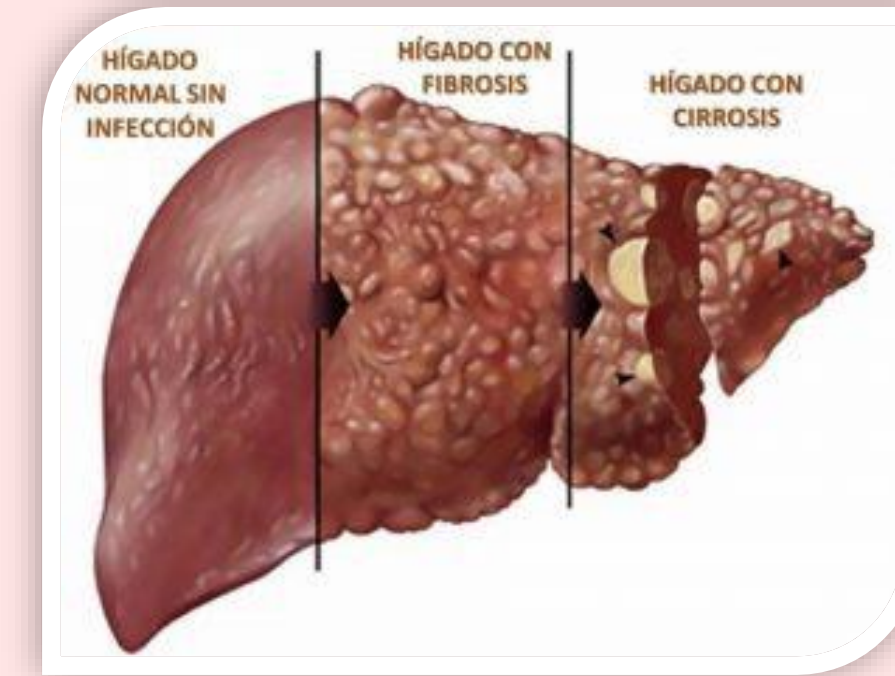
La **enfermedad hepática crónica** (CLD) es un proceso patológico a largo plazo: **continua destrucción** del parénquima hepático y su **sustitución gradual** por tejido fibrótico \rightarrow **cirrosis** y aumento del riesgo carcinogénico.

La **fibrosis** es un proceso dinámico en el que el tejido hepático es **sustituido** con la **matriz extracelular continua** (ECM), provocando el **cese gradual** de las funciones hepáticas.

REGENERACIÓN HEPÁTICA

Hepatectomía parcial en roedores para estudiar el proceso regenerativo. **Higgins y Anderson** en 1931.

La regeneración sigue un **orden secuencial**: hepatocitos \rightarrow células biliares \rightarrow HSCs y LSCs. El **índice hepático** marca el cese de la regeneración.

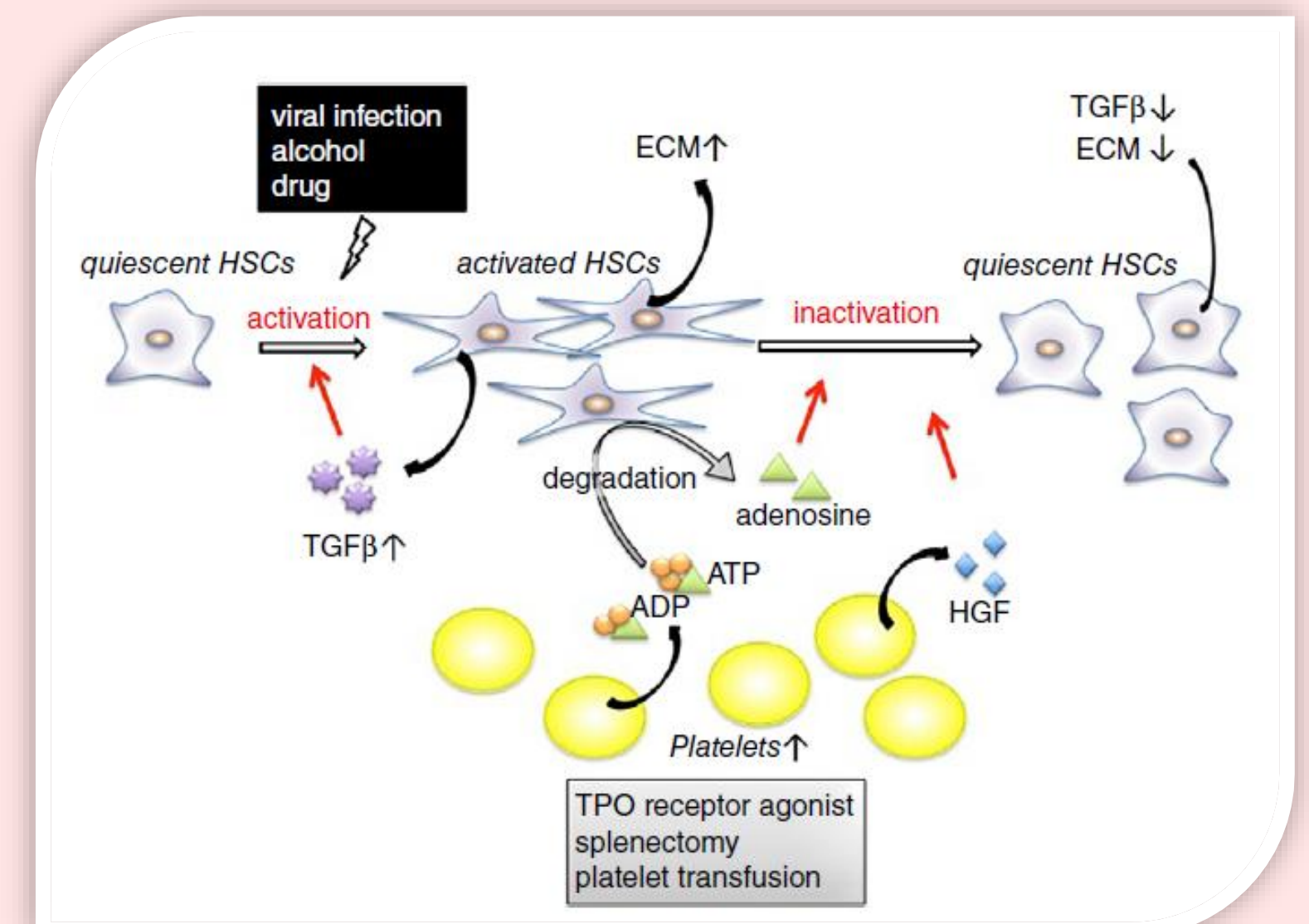


OBJETIVOS

1. Analizar el **papel de las plaquetas** en la **regeneración tras una hepatectomía parcial** y en el **hígado cirrótico**.
2. Determinar el **interés de la terapia basada en el aumento del número de plaquetas**.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica de artículos científicos obtenidos en bases de datos como **PubMed**, **Scielo** y **MedlinePlus**, entre otras.



RESULTADOS

PAPEL DE LAS PLAQUETAS EN LA REGENERACIÓN HEPÁTICA TRAS UNA HEPATECTOMÍA

		Hasta 48 horas	A las 96 horas
Grupo 1: grupo control	Número de plaquetas	2 > 1 > 3	2 \approx 1 \approx 3
Grupo 2: trombocitosis	Índice mitótico	2 > 1 > 3	2 \approx 1 \approx 3
Grupo 3: trombocitopenia	Relación peso hepático/peso corporal	2 > 1 > 3	2 \approx 1 \approx 3

Las **plaquetas se acumulan** en el **hígado** en el **periodo posterior** a la **hepatectomía**.
El **número de plaquetas disponible** afecta a la **regeneración hepática** en la **fase aguda** tras la hepatectomía.
Las **plaquetas promueven** la **regeneración hepática** en el **periodo inmediatamente posterior** a la hepatectomía.

PAPEL DE LAS PLAQUETAS EN LA CIRROSIS HEPÁTICA

El **hígado** también se **regenera** cuando el **tejido** está **dañado por toxinas, virus, etc.** La **capacidad regenerativa** del **hígado cirrótico** está **muy deteriorada**. Se ha estudiado el **efecto** de la **administración de trombopoyetina (TPO)** para **mejorar la fibrosis** y **favorecer la regeneración** en condiciones de cirrosis.

Grupo 1: control.
Grupo TPO: se administró TPO.
Grupo CCl4: induce la fibrosis.
Grupo CCl4+TPO: administración de CCl4 y TPO.
Grupo CCl4+Sp: administración de CCl4 y posterior esplenectomía.

Aumento de las células mitóticas en los grupos CCl4+TPO y CCl4+Sp con respecto al grupo CCl4.
Menor número de áreas con cambios en las fibras en los grupos CCl4+TPO y CCl4+Sp con respecto al grupo CCl4.

Las **plaquetas degradan** la **ECM** y **reducen** la **progresión** de la **fibrosis** inducida por CCl4 en ratones, además de **promover** la **regeneración hepática**.

La **trombocitosis suprime** la **progresión** de los **cambios** en las **fibras hepáticas**

EFFECTO PERJUDICIAL DE LAS PLAQUETAS

Las **plaquetas contienen TGF- β** , que **estimula** a las **HSCs** favoreciendo la secreción de ECM e **inhibiendo** su degradación. Así, **agravan** la **fibrosis** en modelos murinos con fallo hepático agudo y crónico.

Los **riesgos potenciales** de la elevación del número de plaquetas **no justifican estudios clínicos** para el uso profiláctico de esta estrategia, por lo que es **necesario seguir investigando** en las **rutinas bioquímicas** implicadas con el fin de **reducir los efectos adversos** asociados.

CONCLUSIONES

- Las **plaquetas** juegan un importante papel en la regeneración hepática mediante la **liberación de sustancias bioactivas acumuladas en sus gránulos**, que desencadenan diferentes **rutinas bioquímicas** implicadas en la **regeneración tisular**.
- La administración de **TPO** **incrementa** el número de **plaquetas**, **mejorando** la **fibrosis** y **promoviendo** la **regeneración** del tejido dañado.
- Es **necesario seguir investigando** en los **mecanismos implicados** en la regeneración mediada por plaquetas para **reducir los efectos adversos asociados** al empleo de terapias basadas en el aumento del número de plaquetas.

BIBLIOGRAFÍA REPRESENTATIVA

1. Kurokawa Tomohiro, Zheng Yun-Wen and Ohkohchi Nobuhiro. Novel function of platelets in the liver. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* N°31. 2016; pp.745-751.
2. J. Ripoche. Blood platelets and inflammation: their relationship with liver and digestive diseases. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2011; 35: 353-357.
3. Talahashi Kazuhiro, Murata Soichiro, Nobuhiro Ohkohchi. Novel therapy for liver regeneration by increasing the number of platelets. *Organ transplantation gastroenterological and hepatobiliary surgery. Surgery Today*. 2012.
4. Nowatari Takeshi, Murata Soichiro, Fukunaga Kiyoshi and Ohkohchi Nobuhiro. Role of platelets in chronic liver disease and acute liver injury. *Hepatology Research*. 2014; 44: 165-172.
5. Takahashi K et al. Thrombocytopenia after liver transplantation: should we care? *World Journal of Gastroenterology*. 2018; 24(13): 1386-1397
6. Lisman Tom and Porte Robert J. The role of platelets in liver inflammation and regeneration. *Semin Thromb Hemost*. 2010; 36: 170-174.