

# Leczenie włóknienia wątroby

## Treatment of liver fibrosis

Katarzyna Pacholicka<sup>1</sup>, dr n. med. Jacek Danowski<sup>2</sup>, prof. dr hab. med. Józef Wińczyszlaw Kobos<sup>3</sup>

Katedra Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>1</sup> przewodnicząca Studenckiego Koła Naukowego

<sup>2</sup> st. wykładowca

<sup>3</sup> Kierownik Katedry Histologii i Embriologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

**PDF TEXT** [www.gabinetprywatny.pl](http://www.gabinetprywatny.pl)

■ **Słowa kluczowe:** metaloproteinazy, rosiglitazon, mikrozakrzepy, hAEC, przeszczepianie hepatocytów.

■ **Streszczenie:** Włóknienie wątroby występuje u 5% populacji ludzkiej. Pośród licznych terapii najważniejszym elementem leczenia jest usunięcie czynnika wywołującego. W leczeniu stosuje się także glikokortykosteroidy, interleukinę 10, kolchicynę i interferony. Swoje miejsce w terapii ma również rosiglitazon, który hamuje aktywację komórek gwiaździstych. Obecnie podejmuje się też próby przeszczepiania komórek wątroby lub posiadających ich charakterystykę komórek nabłonkowych pochodzących z owodni.

■ **Keywords:** metaloproteinases, rosiglitazon, microthrombus, hAEC, transplantation of hepatocytes.

■ **Abstract:** Liver fibrosis affects ca. 5% of human population. Among many therapies the most important part of the treatment is the removal of the starting factor. During the treatment most often glucocorticosteroids, interleukin 10, colchicine and interferons are used. Rosiglitazon is also used, it delays the activation of the stellate cells. Nowadays the experiments of transplantation of the liver cells (or epithelial amniotic cells having the distinctive features of the liver cells) are done.

## ■ Wprowadzenie

Włóknienie wątroby (ang. *liver fibrosis*) to proces bliznowacenia towarzyszący wszystkim przewlekłym chorobom tego narządu [4,8]. Choroba ta ma charakter typu gojenia rany i występuje aż u 5% populacji ludzkiej. Zmiany na poziomie molekularnym i komórkowym następują na skutek długotrwałego działania bodźców, takich jak obecność wirusów HCV, HBV, nadmierna ilość spożywanego alkoholu, działanie trucizn, choroby metaboliczne, niewydolność krążenia albo choroby autoimmunologiczne [1,3,6]. Ważnym ele-

mentem są predyspozycje genetyczne; nie u każdego człowieka w odpowiedzi na czynnik ryzyka rozpocznie się proces włóknienia i nie u każdego zakończy się on marskością, gdyż mogą zdarzyć się przypadki całkowitej regeneracji narządu. Z tego powodu wydaje się, że w przyszłości najskuteczniejszym leczeniem będzie terapia personalizowana [7].

We włóknieniu wątroby na skutek działania bodźców uszkodzających następuje aktywacja komórek gwiaździstych (HSC) i ich transformacja do miofibroblastów, które nadmiernie produkują macierz zewnątrz-

komórkową (ECM, *extracellular matrix*). Cytokiną najbardziej odpowiedzialną za włóknienie jest transformujący czynnik wzrostu TGF- $\beta$ 1, a następnie interleukiny IL-1, IL-13, IL-17 oraz pochodzący z płytek krwi czynnik wzrostu PDGF-BB. W zdrowej wątrobie struktura ECM jest zdominowana przez makromolekuły, takie jak kolagen (głównie typu I, III, V, VI oraz typu IV, XV, XVIII, XIX), a także glikoproteiny (fibronektyny, proteoglikany) [1,5,6,8]. Podczas procesu włóknienia ilość kolagenu rośnie 5-10-krotnie, przy czym większość stanowi kolagen typu I i III. Zwiększa się zawartość elastyny, lamininy i proteoglikanów, czemu towarzyszy wzrost liczby połączeń krzyżowych między nimi. Te enzymatyczne połączenia podnoszą odporność na degradację oraz mogą ograniczać odwracalność procesu.

### ■ Wielokierunkowe leczenie

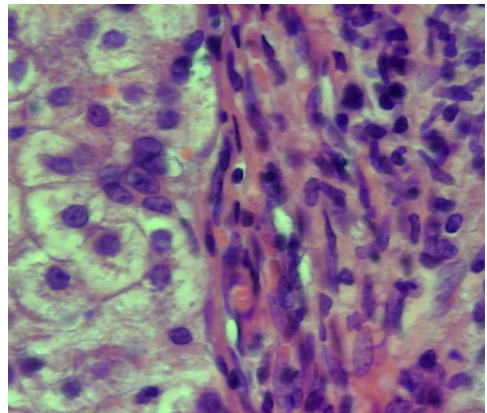
Do prawidłowego rozpoznania, opisanie oraz leczenia włóknienia wątroby stosuje się pięciostopniową skalę – od F0 do F4. F0 oznacza brak włóknienia, F1 – bardzo niewielkie włóknienie, F2 – umiarkowane zwłóknienie wątroby, F3 – zwłóknienie wątroby (zmiany są zaawansowane), zaś F4 jest równoznaczne z marskością wątroby [1,4] (ryc. 1, ryc. 2).

Leczenie włóknienia wątroby można prowadzić wielokierunkowo, jednak zawsze konieczne jest dążenie do usunięcia czynnika wywołującego (odstawienie alkoholu, terapia przeciwwirusowa) [1,4]. Leczymy przeciwzapalnie, hamując aktywację komórek gwiaździstych oraz przyspieszając degradację macierzy zewnątrzkomórkowej.

W zwłóknieniu autoimmunologicznym i alkoholowym stosowane są glikokortykosteroidy. W terapii tymi lekami przeciwzapal-

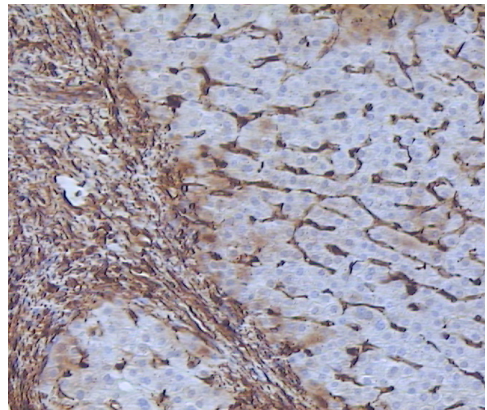
ny obserwuje się znaczną regresję zwłóknienia, zwłaszcza w autoimmunologicznym zapaleniu wątroby. Kolejny lek to interleukina 10 (IL-10), która przyczynia się do spadku syntezy cytokin prozapalnych, długofalowo prowadząc do zahamowania zwłóknienia.

Natomiast kolchicina jest już lekiem zapobiegającym nadmiernemu włóknieniu. Hamuje konwersję prokolagenu w kolagen oraz zmniejsza proliferację fibroblastów, jednak jej zastosowanie budzi wątpliwości



**Ryc. 1.** Utkanie wątroby oraz pasmo tkanki łącznej włóknistej z rozproszonym naciekiem limfocytarnym (po stronie prawej)

Barwienie H&E Oryg. Magn. 400x Fot. J.W. Kobos.



**Ryc. 2.** Dodatni odczyn z wimentyną w obszarze włóknienia wątroby

Barwienie IHC Wimentyna. Oryg. Magn. 100x Fot. J.W. Kobos.

ze względu na brak redukcji śmiertelności [10]. Ponieważ główną cytokiną odpowiedzialną za włóknienie wątroby jest TGF- $\beta$ 1, uznano, że zmniejszenie ilości tego związku może dać dobre efekty lecznicze. Zastosowano zatem lerdelimumab (humanizowane przeciwciało dla tej cytokiny), jednak nie przyniosło to oczekiwanych efektów [11].

Aktywację komórek gwiaździstych hamują interferony, które początkowo używane były w terapii WZW typu C. Przy dłuższym stosowaniu okazało się jednak, że lek ten hamuje włóknienie nawet na etapie wczesnej marskości. Innym środkiem w tej grupie jest  $\alpha$ -tokoferol, przeciwutleniacz wpływający na aktywację HSC, ale nie na samo włóknienie. Jednak to lekom przyspieszającym degradację macierzy zewnątrzkomórkowej poświęca się ostatnio najwięcej uwagi [10]. Całkowita ilość ECM zależy nie tylko od jej produkcji, ale również od stopnia jej rozkładania, dla którego istotny jest balans między metaloproteinazami (MMP) a ich inhibitorami (TIMP). Metaloproteinazy mogą degradować większość składników ECM, największy udział w tym procesie mają MMP-1, MMP-8, MMP-13. Ekspresja inhibitorów jest zwiększona (a metaloproteinaz zmniejszona), jeśli pojawiają się zaktywowane komórki gwiaździste. Zastosowanie przeciwciał monoklonalnych przeciw tkankowym inhibitorom metaloproteinaz (TIMP) pozytywnie wpływa na przyspieszenie obumarcia wątrobowych miofibroblastów. Na modelu szczurzym najlepiej poznane zostało działanie gliotoksyny, która indukuje apoptozę zaktywowanych komórek macierzystych hematopojezy (HSC) poprzez uwalnianie mitochondrialnego cytochromu c, aktywację kaspazy-3 oraz zużycie ATP. Jest skuteczna, ponieważ jednocze-

śnie usuwa komórki odpowiedzialne za syntezę ECM oraz TIMP [2,7,8].

Zwraca się również uwagę na receptory PPAR (receptory aktywowane przez proliferatory peroksyzomów). Należą do receptorów jądrowych, których aktywność odpowiada za liczne procesy zaangażowane w zwłóknienie wątroby. Wyróżnia się trzy rodzaje tych receptorów. PPAR- $\alpha$  odgrywa rolę w metabolizmie lipidów (głównie w brunatnej tkance tłuszczowej, a także w nerkach, sercu i wątrobie). PPAR- $\delta$  (poprzednio PPAR- $\beta$ ) pobudza metabolizm kwasów tłuszczowych w różnych komórkach i tkankach. PPAR- $\gamma$  wykazują ekspresję w tkance tłuszczowej (wpływają na różnicowanie się i metabolizm adipocytów), a w mniejszym stopniu w sercu, nerkach i płucach. PPAR  $\beta$  i  $\delta$  wykazują wysoką ekspresję w zaktywowanych HSC, a spadek ekspresji PPAR- $\gamma$  wiąże się z przemianą HSC do miofibroblastów. Agonistą PPAR- $\gamma$  jest rosiglitazon, zarejestrowany w terapii cukrzycy typu 2 u dorosłych, gdzie wykorzystywane jest jego działanie zmniejszające insulinooporność w adipocytach, hepatocytach i miocytach oraz obniżający stężenie glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych we krwi. Jego innym działaniem jest hamowanie aktywacji komórek gwiaździstych poprzez zwiększanie ekspresji receptorów PPAR- $\gamma$ . Do dostarczenia tego leku do komórek, dzięki zastosowaniu metod nanotechnologicznych, wypróbujemy się liposomy. W modelu szczurzym wykazano dużą skuteczność tej metody. Liposomy ulegają fuzji z błoną komórkową, uwalniając swoją zawartość (lek) do komórki. Nieśie to wiele korzyści: lek jest chroniony aż do momentu dotarcia do komórki docelowej, jego efektywność farmakologiczna jest optymalna, redukujemy efekty uboczne oraz kontrolujemy uwalnianie leku [3,5].

Istnieją dowody na to, że reakcję zapalną prowadzącą do włóknienia mogą wywoływać mikrozakrzepy, pojawiające się na skutek przewlekłego uszkodzenia śródbłonka. Hipoteza ta zwróciła uwagę na rolę płytek krwi w tym procesie. Płytki krwi są bogatym źródłem czynników sprzyjających włóknieniu: PDGF-BB i TGF  $\beta$ 1, a także trombiny, która bezpośrednio aktywuje komórki gwiaździste dzięki receptorom proteazowym. Większość, jeśli nie wszystkie, PDGF-BB w zwłóknieniu wątroby pochodzi z aktywowanych płytek krwi. Ich zahamowanie z użyciem specyficznego inhibitora silnie osłabia fibrynozę. Efekt ten jest powielany przez aspirynę – tani, dostępny lek o bezpiecznym profilu działania. W badaniu przeprowadzonym na modelu szczurzym wykazano redukcję zwłóknienia zarówno u osobników, którym podawano małe, jak i duże dawki aspiryny w porównaniu do grupy kontrolnej. Należy pamiętać jednak, że regresja nie oznacza całkowitego powrotu do stanu fizjologicznego. Nie dojdzie do niej (a tym bardziej do powrotu do stanu fizjologicznego) w przypadku wytworzenia trwałych wiązań międzykollagenowych oraz gdy zaburzony będzie szlak przejścia aktywowanych komórek gwiaździstych do apoptozy [9,10].

## ■ Szansa dla oczekujących na przeszczep

Jednak dla wielu chorych, zwłaszcza w zaawansowanej chorobie, jedynym leczeniem pozostaje przeszczep, którego połowa pacjentów będących w ostrym stanie nie doczeka. Aby przedłużyć im czas życia, podejmuje się próby przeszczepiania hepatocytów lub komórek o ich charakterystyce, takich jak np. pochodzące z owodni komórki nabłonko-

we (hAEC – *human amniotic epithelial cells*). Wykazano, że mają one charakterystykę hepatocytów i ekspresję takich genów jak dla albumin, alfafetoproteiny,  $\alpha$ -1-antytrypsyny, cytokeratyny 18, syntetazy glutaminy, glukozy-6-fosfatazy czy cytochromu P450 [11]. Są to geny, których białkowe produkty ściśle odpowiadają za funkcje hepatocytów. Podejmuje się również próby stymulacji tych komórek celem ekspresji przez nie pozostałych genów istotnych dla funkcjonowania komórki wątrobowej. Podjęto próbę wszczepienia hAEC myszom, w których wątrobach znajdowały się komórki ludzkie. Nastąpił znaczący spadek aktywacji HSC oraz prozapalnego TGF  $\beta$ 1, lecz efekt ten był krótkotrwały. Wydaje się jednak, że może być to pewna droga dla pacjentów oczekujących na przeszczep [3,5,7,8].



### Piśmiennictwo:

1. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*; <http://www.jci.org> 115/2, 2005.
2. Friedman SI. Liver Fibrosis – from bench to bedside. *J Hepatology*. 2003;38:38-53.
3. Giannitrapani L, Soresi M, Bondi ML, Montalto G, Cervello M. Nanotechnology applications for the therapy of liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20/23:7242-725.
4. Górka-Dynysiewicz J, Zuwała-Jagielło J, Warwas M. Włóknienie wątroby – strategie leczenia. *Terapia i Leki* 2010;66/2.
5. Manuelpillai U, Lourens D, Vaghjiani V, Tchongue, Lacey D. et al. Human Amniotic Epithelial Cell Transplantation Induces Markers of Alternative Macrophage Activation and Reduces Established Hepatic Fibrosis<sup>®</sup>; PLoS ONE, [www.plosone.org](http://www.plosone.org), 2012,7/6, e38631, 2012.
6. Mehal WZ, D. Schuppan D. Antifibrotic Therapies in the Liver. Author manuscript PMC, 26, 2017.
7. Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP. Reversibility of Liver Fibrosis; Fibroproliferative Disorders: from biochemical Analysis to Targeted Therapies. *Frauenchiemsee* 2010; 25-30.
8. Peng S-Y, Chou C-J, Cheng P-J, Ko I-C, Kao Y-J, Chen Y-H, et al. Therapeutic Potential of Amniotic-fluid-derived Stem Cells on Liver Fibrosis Model in Mice. *Taiw J Obst Gyn*. 2014; 53:151-157.
9. Storm SC, Skvorak K. Gramignoli R, Marongiu F, Miki T. Translation of Amnion Stem Cells to the Clinic. *Stem Cells Dev*. 2013;22/1.
10. Takashima S, Ise H, Zhao P, Akaike T, Nikaido T. Human Amniotic Epithelial Cells Possess Hepatocyte-like Characteristics and Functions. *Cell Struct Funct* 2004;29:73-84.
11. Zhi-Hui Yang ZH, Jie C, Shi X-L, Liu D-L. Effects of Aspirin and Enoxaparin in a Rat Model of Liver Fibrosis. *World J Gastroent* 2017;23.

Autor korespondujący:  
Katarzyna Pacholicka  
kaspacholi@wp.pl

Nadesłano: 25.06.2018; Copyright© Medyk Sp. z o.o.