

extracelulární matrix ve prospěch tvorby. Jejím hlavním producentem jsou aktivované myofibroblasty odvozené od portálních fibroblastů a především aktivovaných hvězdicových neboli stelálních buněk (hepatic stellate cells – HSC, Itovy buňky, fat storing cells, vitamin A storing cells), které jsou přítomny v Disseho prostorech jaterních trámčů, tedy v subendoteliálním prostoru mezi hepatocyty a sinusoidami. Jejich strategické umístění umožňuje těsnou interakci mezi výše uvedenými buňkami a imunitním systémem především ve vztahu k uvolňování cytokinů, chemokinů a regulaci angiogeneze a oxidačního stresu (6). HSC nepředstavují uniformní populaci a pomocí detailního profilování (cytoskelet, fenotyp) je lze rozřadit do jednotlivých subpopulací (7). Aktivace HSC probíhá působením mnohých faktorů a vede k jejich transformaci v myofibroblasty, resp. ve fenotyp podobný myofibroblastům (8). Tím je iniciován proces fibrogenese, který je nezbytnou součástí reparace jaterní tkáně. Samotná aktivace neboli transdiferenciace HSC sestává z několika kroků. První bývá označován jako fáze iniciace (někdy také jako fáze „předzánětlivá“ z anglického „preinflammatory phase“). Dochází při ní k bouřlivé odpovědi na celou řadu působků, především cytokinů a lokálních podnětů produkovaných jak imunitními buňkami (např. Kupfferovými buňkami), tak poškozenými buňkami jaterního parenchymu. HSC reagují na četné podněty z apoptotických hepatocytů zvyšováním exprese mRNA pro kolagen typu I, TGFβ1 a také α vlnáka aktinu. Stejně tak poškození dalších buněčných elementů (buňky žlučových cest, sinusoidů, trombocytů a dalších) vede k profibrogenní odpovědi HSC (9). Kupfferovy buňky pohlcním apoptotických částí těchto buněk a následným uvolněním prozánětlivých cytokinů, růstových faktorů a reaktivních forem kyslíku prohlubují aktivaci a proliferaci HSC. Spouštění této zánětlivé a fibrogenní kaskády vede k trvalejším změnám genové exprese HSC následované změnami fenotypu HSC s přechodem do fáze perpetuace. Ta je charakterizována umocněním nastolených procesů ve vztahu k produkci prozánětlivých, profibrogenních a promitogenních podnětů, které auto-krinním i parakrinním působením vedou k výsledným trvalým změnám fenotypu HSC. Mezi klíčové oblasti změny chování HSC patří: proliferace, chemotaxe/migrace vstříc cytokinovým chemoatraktantům, fibrogenese, kontraktilita, ztráta perinukleárních depozit retinoidu a dále uvolňování chemoatraktantu z buněk imunitního systému. Výsledkem těchto změn je zvýšená akumulace extracelulární matrix (ECM), některými autory též popsána jako jizevnatá přeměna normální ECM.

Jako rezoluce (rozklad) bývá označována 3. fáze vývoje jaterní fibrózy. Jedná se o proces reparace jaterní tkáně charakterizovaný především dvěma procesy: navrácením aktivovaných HSC do klidového stavu (fenotypu) a/nebo apoptózou aktivovaných HSC. Tento složitý děj je jedním z faktorů podílejících se na extrémní regenerační schopnosti jater a vysvětluje velmi pomalý vývoj jaterní fibrózy u většiny pacientů s chronickým onemocněním jater (10).

Extracelulární matrix a její depozice v jaterní tkáni

ECM představuje skupinu makromolekul, které vytváří vazivovou kostru jater jak za fyziologických, tak patologických podmínek. Bez ohledu na etiologii jaterního poškození se složení novotvořené ECM zásadně nemění. Její hlavní součástí jsou především tzv. fibrilární kolageny typu I a III, dále v menší míře kolageny V, VI a bazální membránový kolagen IV. Mezi další makromolekuly tvořící ECM patří nekolagenní glykoproteiny (laminin, fib-

ronektin, unulin, tenascin), proteoglykany, jejichž součástí jsou také glykosaminoglykany (chondroitin sulfát, dermatansulfát, kyselina hyaluronová) (11). Za fyziologických podmínek je poměr kolagenů I a III vyrovnaný. V průběhu jaterního poškození dochází k významným kvalitativním i kvantitativním změnám. Kolagen typu III vzniká časně, naproti tomu kolagen typu I přibývá pozdě a v cirhotických játrech představuje více než polovinu veškerého kolagenu. Výsledkem produkce těchto sloučenin je vznik fibril v intersticiu, které za fyziologických podmínek obsahuje malé množství ECM podporující správnou funkci okolních buněk především ve vztahu k transportu celé řady látek. Nadměrné ukládání ECM v těchto prostorech (iniciálně v subendoteliálních Disseho prostorech), vede k tzv. kapilarizaci sinusoid, procesu, který se zásadní měrou podílí na alteraci jaterních funkcí. Někteří autoři jej nazývají procesem jizvení a již iniciální fáze jaterní fibrózy se může manifestovat klinickými projevy jaterní insuficience (hypalbuminemie, hypoproteinemie, snížená schopnost detoxifikace, koagulopatie a dalších).

Regulace a faktory ovlivňující fibrogenezi

Rovnováha v produkci ECM je za fyziologických podmínek přísně regulována pomocí proteáz degradujících matrix, resp. kolagen. Tyto kalcium-dependentní enzymy – rodina matrixových-metaloproteináz (MMP) – jsou produkovány HSC a specificky degradují kolageny a nekolagenní substráty. Kolagen typu I degraduje MMP-1, mezi další významné patří MMP-2, MMP-9 nebo MMP-13. Jejich aktivita je regulována tkáňovými inhibitory metaloproteináz (TIMP), které mohou během poškození jaterní tkáně významně snižovat aktivitu kolagenáz (MMP), což ve svém důsledku vede k poklesu degradace nahromaděné jizevnaté tkáně. Souhrnně tedy kolagenázová aktivita odpovídá relativnímu množství aktivovaných metaloproteináz a jejich inhibitorů. Jaterní fibróza je zcela logicky charakterizována zvýšenou aktivitou TIMP-1 a TIMP-2, což ve svém důsledku vede k akumulaci ECM. Kromě výše uvedeného je aktivita MMP dávana také do souvislosti s invazí nádorových buněk, angiogenezí a kancerogenezí. Další významnou složkou v regulaci produkce ECM jsou integriny a jejich receptory.

Zcela nezastupitelnou úlohu ve vývoji jaterní fibrózy zaujímají růstové faktory. Výsledkem jejich působení je chemotaxe a proliferace nejen buněk produkujících ECM, ale také buněk imunitního systému. Jedním z nejdůležitějších a nejsilnějších růstových faktorů je PDGF (destičkový růstový faktor; z anglického „platelet-derived growth factor“), který cestou svého dimerického transmembránového receptoru aktivuje kinázové dráhy s výslednou aktivací HSC. Indukce receptoru pro PDGF svým substrátem vede ke vzniku kontraktilního a fibrogenního fenotypu HSC a nesporně se tak podílí na rozvoji jaterní fibrózy. Dalším potentním růstovým faktorem především ve vztahu k angiogenezi je VEGF (vaskulární endotelový růstový faktor; z anglického „vascular endothelial growth factor“), jehož receptory jsou prokazatelně indukované během aktivace HSC a ve svém důsledku vedou nejen k prohloubení angiogeneze, ale také se spolupodílejí na mitogenezi a uplatňují se v pozdních fázích progresu tumorózního procesu přechodem z avaskulární fáze do stádia vaskulárního. Reverzibilita jaterní fibrózy je těsně spjata s mírou jeho tzv. vyzrávání, resp. mírou zasítování (z anglického „cross-linking“). Klíčovou úlohu v tomto procesu hraje lisyloxi-dáza-2 a tkáňová transglutamináza. Výsledný charakter fibrózy, resp. tloušťka septa a menší velikost nodulů signifikantně koreluje s horší prognózou. Mezi další růstové faktory produkované HSC patří transformující růstové faktory