

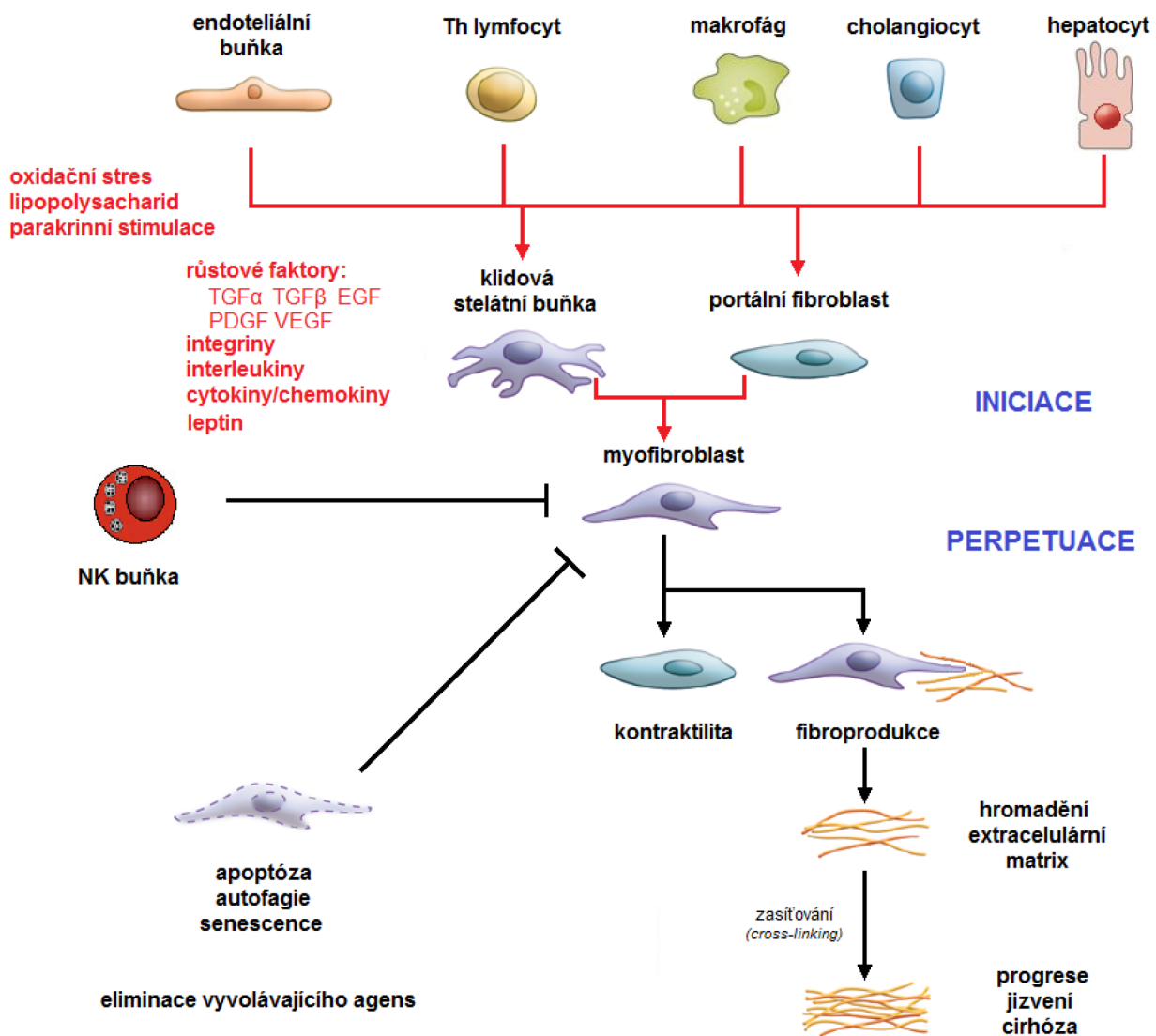
α a β („transforming growth factor“, TGF α , TGF β) a epidermální růstový faktor („epidermal growth factor“ – EGF), které navíc autokrinně stimulují proliferaci HSC a vytváří tak *circulus vitiosus*. TGF β parakrinně ovlivňuje také proliferaci hepatocytů. Fibrogenézi stimuluje též trombin přímou stimulací proliferace HSC a produkcí chemotaktického proteinu-1, který zvyšuje proliferaci HSC a působí chemotakticky na monocyty. Během chronického poškození jater dochází ke zvýšení produkce fibroblastového růstového faktoru, který se podílí na fibrogenézi a také ovlivňuje činnost hepatocytů.

Jaterní poškození podporuje zkracování telomer, které je typické pro jaterní fibrózu, a především její progresi do jaterní cirhózy s následným vznikem hepatocelulárního karcinomu. Telomery jako sekvence DNA stabilizující chromozomy a tím brání rozvoji odpovědi DNA na poškození, představují jeden z typických znaků premaligních buněk. Adipokiny, především leptin, který vykazuje jednoznačně profibrogenní účinky na HSC zvyšováním uvolňování TGF β a také snížením exprese PPAR γ (receptor γ aktivovaný peroxizomový-

mi proliferátory), je velmi potentním antifibrogenním nukleárním receptorem HSC. Mezi další nukleární receptory podílející se na patogenezi jaterní fibrózy patří: farnesoid X receptor (FXR), vitamin D receptor (VDR) a také liver X receptor (LXR). Jejich heterogenní účinek ve svém důsledku vykazuje na četných experimentálních modelech významnou antifibrotickou aktivitu.

Ve vývoji jaterní fibrózy mají nezastupitelnou úlohu také buňky imunitního systému. Chronické jaterní poškození je charakterizováno zvýšenou produkcí chemokinů, tedy malých cytokinů s chemotaktickým účinkem. Jejich akumulace díky rezidentním i migrujícím buňkám řídí infiltraci tkáně imunitními a kmenovými buňkami a současně podporuje proliferaci rezidentních buněk – především HSC, hepatocytů a buněk endotelálních. Chemokiny dále podporují migraci fibrogenních buněk na místo poškození. Samotné HSC mají celou řadu receptorů pro chemokiny a kromě jejich aktivace zahrnující migraci, proliferaci, syntézu kolagenu a produkci ROS, mají chemokiny také vliv na další

Obr. 1. Schéma vývoje jaterní fibrózy



Klíčovou roli ve vývoji jaterní fibrózy zaujímá tzv. aktivace hepatálních hvězdicových (stelátních) buněk (HSC), což ve svém důsledku vede k jejich transformaci ve fibrogenní myofibroblasty. Samotná aktivace HSC je značně komplexní a heterogenní proces odvíjející se mj. od charakteru agens jaterního poškození. Obecně aktivace zahrnuje proliferaci, kontraktilitu, fibrogenézi, chemotaxi a také chemoatrakci buněk imunitního systému. Všechny tyto děje vyúsťují v prohloubení míry fibrotizace jaterní tkáně s rizikem rozvoje jaterní cirhózy. Terapeutickým cílem je nastolení regrese jaterní fibrózy redukcí aktivace HSC, urychlením buněčného stárnutí HSC a/nebo apoptózou HSC. EGF – epidermální růstový faktor, HSC – hepatální stelátní buňka, PDGF – destičkový růstový faktor, TGF – transformující růstový faktor, VEGF – vaskulární endotelální růstový faktor