

torů. Účinnou terapeutickou možností by mohlo představovat navození vnímavosti k signálním kaskádám buněčné smrti (např. NF- κ B inhibitory nebo proteázovými inhibitory). Jako velmi slibné se jeví využití aktivace NK buněk nebo multikinázového inhibitoru sorafenibu, který indukuje autofagii a apoptózu HSC pomocí signální dráhy JNK/Akt (23).

Další potencionální léčebný přístup představuje indukce degradace ECM, jehož atraktivita spočívá v potencionálním ovlivnění již vyvinuté jaterní fibrózy. K těmto modalitám bývá řazena genová léčba ovlivňující MMP, zabránění upregulace TIMP-1 a TIMP-2 v průběhu aktivace HSC, resp. přímá inhibice TIMP. Dále antagonizace enzymů (lysoxidáza-2) zodpovědných za tzv. zasítování ECM, což ve svém důsledku vede ke snížení odolnosti ECM k degradaci.

Pro klinickou praxi léčby jaterní fibrózy máme k dispozici nejsilnější soubor dat týkající se terapie chronické infekce virem hepatitidy B a C. Tyto viry, resp. jejich geny a proteiny, přímo i nepřímo indukují aktivaci HSC. Ačkoli virus hepatitidy C nemůže přímo infikovat HSC, jeho proteiny (jaderné i nestruturální) přímo v HSC indukují zánět a profibrogenní dráhy. Dále nepřímo cestou růstových faktorů (PDGF, TGF), interleukinů a dalších působků stimulují buňky imunitního systému (např. vyzráváním monocytů v makrofágy) a ty dále svým působením prohlubují míru aktivace HSC. Naproti tomu virus hepatitidy B, přesněji jeho e antigen, přímo indukují aktivaci a proliferaci HSC. Vzhledem k výše uvedenému je zřejmé, že přímá protivirová terapie představuje u hepatitidy B a C hlavní léčebnou modalitu. Tuto skutečnost umocňují rozsáhlé studie prokazující:

1. signifikantní míru regrese fibrózy po zahájení protivirové terapie (např. tenofovir v léčbě HBV infekce vedl k regresi fibrózy u 91 % pacientů (24),
2. významné zlepšení prognózy pacientů, u kterých dojde k regresi fibrózy po eliminaci HCV ve srovnání s pacienty bez známek regrese fibrózy.

Klinického významu nabývá nejčastější chronické jaterní onemocnění současnosti – NAFLD. S celosvětově stoupající incidencí obezity, metabolického syndromu a tudíž NAFLD, stoupá také počet pacientů s pokročilým stadiem této nemoci – NASH. S ní je úzce asociován rozvoj jaterní fibrózy. I přes intenzivní úsilí neexistuje v současné době účinná farmakoterapie tohoto onemocnění a hlavní léčebnou modalitou zůstává změna životního stylu zahrnující změnu dietních návyků, omezení sedavého způsobu života a zvýšení fyzické aktivity. Ačkoli existují přesvědčivé důkazy potvrzující efekt těchto opatření nejen na sledované parametry tíže NAFLD, ale také na regresi jaterní fibrózy, největším problémem zůstává nízká míra compliance pacientů ve vztahu k dlouhodobému udržení těchto opatření (déle než 12 měsíců) (25). Účinné se v tomto ohledu jeví bariatrické výkony, které lze však oprávněně aplikovat pouze u malé, předem definované části pacientů s pokročilým NAFLD. Mezi nejslibnější preparáty určené k terapii pokročilé NASH s fibrózou, u nichž probíhá fáze 3 klinického výzkumu, patří ceniciviroc (antagonista chemokinových receptorů 2/5, studie

AURORA), elafibranor (PPAR α antagonist, studie RESOLVE-IT), obeticholová kyselina (FXR agonista, studie REGENERATE a REVERSE) nebo selonsertib (inhibitor proteinkinázy ASK1; studie STELLAR3, 4). Lze shrnout, že oproti pacientům s virovými hepatitidami budou v budoucnu pacienti s NAFLD velmi pravděpodobně kandidáty antifibrotické léčby.

Četné studie se dále zabývaly efektem modulace (pro)zánětlivé odpovědi jaterní tkáně na chronické jaterní poškození. Signifikantní efekt v regulaci míry oxidačního stresu byl pozorován např. u vitamínu E, u něž však vyšší dávky vedly k některým nežádoucím účinkům. Dále byl prokázán pozitivní efekt quercetinu nebo resveratrolu, vykazující inhibici HSC. Protifibrotický efekt flavonoidů byl rovněž přičítán zejména jejich antioxidačnímu působení. I přes tyto slibné výsledky nedošlo k rozsáhlejší aplikaci antioxidantů do klinické praxe v péči o pacienty s pokročilým chronickým jaterním onemocněním (26).

Budoucnost terapie jaterní fibrózy

Výsledky přímé protivirové terapie jasně prokázaly, že játra mají extrémní schopnost regenerace mj. ve vztahu k resorpci fibrózy. Detailní poznání patogeneze jaterní fibrózy především ve vztahu k dysregulaci intracelulárních a intercelulárních signálů, epigenetickým změnám a buněčným odpovědím na stres představuje potencionální cíle terapie ve smyslu ovlivnění činnosti HSC. Lze očekávat, že se v nejbližší době staneme svědky rozvoje přímé protifibrotické terapie, která může představovat zlom v péči o pacienty s chronickými jaterními onemocněními.

Zkratky

- ECM – extracelulární matrix
- HSC – jaterní hvězdčicová (stelární) buňka (hepatic stellate cell)
- MMP – matrixová-metaloproteináza
- NAFLD – nealkoholové postižení jater při steatóze (non-alcoholic fatty liver disease)
- NASH – nealkoholová steatohepatitida (non-alcoholic steatohepatitis)
- PDGF – destičkový růstový faktor (platelet-derived growth factor)
- PPAR γ – receptor γ aktivovaný peroxisomovými proliferátory
- TGF – transformující růstový faktor (transforming growth factor)
- TIMP – tkáňový inhibitor metaloproteináz
- TNF α – faktor nádorové nekrózy (tumor necrosis factor)
- VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor)

Práce byla podpořena granty MZ ČR – RVO (VFN 00064165) a SVV 260524/2020.

LITERATURA

1. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 199–210.
2. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209–218.
3. Friedman SL. Liver fibrosis - from bench to bedside. *J Hepatol* 2003; 38: (Suppl. 1): S38-S53.
4. van der Meer AJ, et al. Reliable prediction of clinical outcome in patients with chronic HCV infection and compensated advanced hepatic fibrosis: a validated model using objective and readily available clinical parameters. *Gut* 2015; 64: 322–331.
5. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014; 383: 1749–1761.
6. De Leeuw AM, Brouwer A, Knook DL. Sinusoidal endothelial cells of the liver: fine structure and function in relation to age. *J Electron Microscop Tech* 1990; 14: 218–236.
7. Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 311–335.
8. Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 195–206.