

## Clinical Implications of Inflammation and Immunity in Acute and Chronic Liver Disease. Advances in Diagnosis, Treatment and Clinical Practice

*AASLD Liver Meeting, Boston, 2014. Postgraduate Course*

Az Amerikai Májkutató Társaság (American Association for the Study of the Liver Disease, AASLD) 2014. november 7–11. között rendezte meg évi kongresszusát Bostonban. Ennek keretében másfél napos posztgraduális kurzusra került sor „*A gyulladás és immunitás klinikai vonatkozásai akut és krónikus májbetegségekben. Haladás a diagnosztikában és terápiában*” címmel.

A tudományos ülésen 32 referátum a „régie” májbetegségek új aspektusait világította meg a gyulladással és az immunmechanizmusokkal kapcsolatos korszerű ismeretek alapján. A résztvevők a vírushepatitis, az alkoholos és metabolikus májbetegségek, a cholestasis, a fibrosis/cirrhosis, valamint a hepatocellularis carcinoma immunológiai vonatkozásairól és jövőbeni terápiás lehetőségeiről kaptak áttekintést. Beszámolómban a kurzuson elhangzott megállapításokat foglaltuk össze.

*O’Farrelly* (Dublin) és *Thiele* (Dallas) előadásai a *májgyulladás klinikai következményeit* elemezték. A kiindulópont, hogy a gyulladás a legtöbb krónikus májbetegség patogenezisének közös eleme, amelyre jellemző a természetes (innate) immunválasz aktiválása. A homeostasis visszaállítására szolgáló mechanizmusok célja eliminálni a károsító tényezőket, a patogéneket vagy a malignus sejteket. Ha ez a válasz elégtelen, krónikus infekció/gyulladás, autoimmun kórkép vagy daganat alakul ki, túl agresszív reakció esetén viszont masszív májsejtnecrosis, fulmináns májelégtelenség lehet a következmény.

A gyulladás elindítóit azok a sejtek, legfőképp pedig a macrophagok, amelyek „mintázatfelismerő” receptorai (pattern recognition receptors – PRRs) révén azonosítják a patogéneket (pathogen-associated molecular patterns – PAMPs), illetve a „veszéllyel társult,” sejtkárosodással kapcsolatos molekulákat (danger-associated molecular patterns – DAMPs), mint például a lipopoliszacharidák (LPS), az ATP, a DNS vagy a hiszton.

A PRR-ek közül a legismertebb a *Toll-like receptor* (TLR) család és a *NOD-like receptorok* (NLR). Ezek felismerik és megkötik az említett ligandokat, és intracelluláris jelátviteli folyamatokat indítanak el.

Az NLR-ek kapcsolódnak a hepatocytákban, a Kupffer-sejtekben és a stellatum-(csillag-) sejtekben (HSC) lévő multiprotein-komplexszel, az inflammasomával. Az inflammasoma aktivációja az inaktív procaspase-1 autoaktivációját okozza, és caspase-1 képződik. Ez utóbbi hatására a pro-IL-1 $\beta$  és a pro-IL-18-ból kialakul az érett IL-1 $\beta$  és IL-18. Az IL-1 $\beta$  proinflammációs citokin, a gyulladás központi regulátora, az IL-18 hatására a természetes ölü- (NK-) sejtek IFN- $\gamma$ -t termelnek.

*Vírushepatitisben és autoimmun hepatitisben a hepatocyták* a célpontjai a gyulladásos válasznak, a citotoxikus T-lymphocytáknak (CTL) és a természetes NK-sejteknek. Hepatitisvírus-infekcióban az immunválasz a fertőzött hepatocyták, míg autoimmun hepatitisben az autoantigének ellen irányul. *Acetaminophentoxicitás és ischaemia* esetén különösen nagyfokú a májsejtnecrosis, ilyenkor nemcsak extrém magas (5000 IU körüli) transzamináz-, hanem magas LDH-értékek is észlelhetők.

*Primer biliaris cirrhosisban* (PBC-ben) a *biliaris epithelium* károsodik. A gyulladásos infiltrátumban CD8+ T-sejtek találhatóak, apoptotikus ductularis epithelsejtek és granulomák fordulnak elő az intrahepaticus epeutakban. Eosinophil sejtek, portalisan és lobularisan T- és B-lymphocyták, a ductulusok körül IgM plazmasejtes infiltráció jelenléte és az epeutak destrukciója jellemző.

*Metabolikus májkárosodásban* (nem alkoholos steatohepatitisben) és *bakteriális fertőzésben* a polimorf magvú phagocyták és a Kupffer-sejtek a gyulladás fő szereplői.

*Szepszisben és szisztémás inflammációs válasz szindrómában* (SIRS) az IL-1 $\beta$ , az IL-6 és a TNF- $\alpha$  hatásai érvényesülnek. Fokozott akutfázis-protein (CRP) -képződés, albuminszint-csökkenés és a transzportmechanizmusok károsodása, cholestasis, icterus a következmény. SIRS-ben az elhúzó-dó citokinhatásra („citokinvihar”) „eltűnő epeút” szindróma vagy szklerotizáló cholangitis fejlődhet ki.

*Quigley* (Houston) a *bélflóra és az epesavak* gyulladásban játszott szerepét tárgyalta. A bélflóra egyrészt védi a patogéneket ellen a bélfal integritását, másrészt metabolikus funkciója is jelentős. A máj a bélből származó mikrobákkal és produktumaival szemben a homeostasis fenntartását szolgáló reakcióval válaszol. Ha ez a válasz káros vagy kimarad, betegséghez vezet. Szá-

mos krónikus májbetegségben ismert a bélpermeabilitás károsodása.

Az *epesavak* a terminális ileumban az enterocyták apicalis felszínén szívódnak fel a *nátriumdependens epesavtranszporter* révén. Az enterocyták az intracelluláris epesav hatására fibroblastnövekedési faktort (FGF-19) termelnek, ezt a nukleáris *farnesoid X receptor* (FXR) mediálja. Az FXR gátolja az epesavszintézis ráta-limitáló enzimjének, a citokróm P4507A1 aktivitását, amelyre csökken az intracelluláris epesavszint és a lipogenesis. (Cholestasisban az FXR-agonista obeticholsav kedvező hatását bizonyították.)

Az epesavak nemcsak az emésztésben vesznek részt, hanem hormonokként, regulációs ligandként is szerepelnek. Adaptív választ képviselnek az intraluminalis környezetre, gátolják a bakteriális túlnövekedést.

Az *intestinalis barrier* épségét védi a mucusréteg, az epithelsejtek közti tight-junction protein és a defenzinek. A bélmotilitás megváltozása (stasis), valamint a permeabilitás károsodása *bakteriális transzlokációhoz* vezet: a portalis keringésen át nagy mennyiségű endotoxin, LPS jut a májba. A vékonybél bakteriális túlnövekedése esetén az LPS-t a sinusoidalis endothelsejtek, a HSC és a Kupffer-sejtek felszínén lévő *TLR-4* receptorok ismerik fel. A ligand-receptor kötődés caspase-1-aktiválást, a pro-IL-1 $\beta$  és a pro-IL-18 aktiválását, majd azok érést okozza. Végül a képződő TNF- $\alpha$  és az IFN- $\gamma$  szövetkárosodáshoz vezet. Ezek a folyamatok alkoholos májbetegségben, nem alkoholos steatohepatitisben (NASH) és cholestasisos kórképekben is kulcsszerepet játszanak.

*Maher* (San Francisco) szerint a *steril inflammatio* fogalma az utóbbi évtizedben került előtérbe: gyulladás keletkezhet fertőzés nélkül is, amikor a nekrotizált vagy elöregedett sejtekből származó molekulák indítanak el immunválaszt.

Az *első lépés* a steril gyulladás folyamatában az akut sejtkárosodás, amit a DAMP-felszabadulás követ, ez aktiválja az inflammasomát a közeli macrophagokban. Különböző sejtlaesiókban különböző DAMP-molekulák szerepelnek, például égési sérült sejtekben ATP, másokban DNS, hiszton, nonhiszton protein szabadul fel. Mindezek a ligandok a macrophagok már említett mintázatfelismerő receptoraival (PRR) interakcióba lépve proinflammatorikus hatást fejtenek ki. Az aktiváció eredményeként a macrophagok IL-1 $\beta$  *citokint* szekretálnak, fokozzák az ICAM-1 adhéziós molekula kifejeződését a sinusoidalis endothelsejte-

ken, ami a neutrofil leukocyták adherenciáját okozza.

A második lépésben a necrosis közelében lévő macrophagok kemokineket termelnek, amelyek kemotaxist indukálnak. A kemotaxisszignált azonban a „necrotaxis” révén a neutrofil sejtek leküzdik és a necrosis helyére migrálnak.

A steril gyulladás egyik fő példája az *acetaminofentoxicitás*. Ennek kapcsán számos DAMP szabadul fel, például ciklofillin, DNS, hiszton. Jelátvivőként több TLR is szerepel, kísérletesen blokkolásukkal részlegesen gátolható a szövetkárosítás. Az IL-1 $\beta$  neutralizálása is javíthat, de ezek a hatások nem egyértelműek. A steril gyulladásra a másik példa az *ischaemiás* májnecrosis, de valójában az alkoholos és nem alkoholos steatohepatitis (NASH) is idesorolható.

Cox (Baltimore), Wang (Peking), Thimme (Freiburg) és Nelson (Gainesville) a *vírushapatitiseket* tárgyalták.

A *hepatitis E-vírus* (HEV) -fertőzöttek száma 20 millió világszerte, évente 70 000-es halálozással. Ma már jól ismert, hogy a HEV-1 és -2 genotípus fecooralis úton, ivóvízzel terjedő járványokat okoz, a HEV-3 és -4 genotípus zoonosist (állatról emberre terjedés jellemző). Immunszupprimált egyénekben krónikus HEV-hepatitis is kialakulhat. HEV elleni vakcináció esetén 3 dózis rekombináns kapszidvakcinával Nepálban 2000 oltott egyén 96%-a védett lett, Kínából 97 356 oltott esetén 100%-os HEV-védettséget közöltek.

A *HBV-infekció* idültté válásában a természetes immunválaszban az NK-sejtek elégtelen IFN- $\gamma$ -képzése, a dendritikus sejtek (DC) gyenge antigén-prezentációja és a csökkent IFN- $\alpha$ -válasz kap szerepet. Az adaptív válaszban CD8+ effektor T-sejtek deletiója, a T-sejtek funkcionális exhaustiója, T regulátoros sejtek (T<sub>reg</sub>) fokozott funkciója és az IL-10 hatása jelentős. Immunterápiát képviselhet a TLF-7 funkciójavítása.

A *HCV-fertőzés* az esetek 75–80%-ában krónikussá válik. A *vírusspecifikus CD8+ T-sejtek* van központi szerepe abban, hogy elimináció vagy perszisztencia alakul ki az infekcióra. A gyógyulás feltétele: erős, poliklonális CD4- és CD8-sejt-válasz.

Az adaptív immunválasz (T-sejt) elégtelenség fő mechanizmusai HCV-infekcióban: a vírus „escape mutánsok” és az úgynevezett kvázispeciesek képződése, a vírus sejt-sejt transzmissziója, mint „menekülő” mechanizmus, CD8+ T-sejtek károsodott proliferációja, exhaustiója, a T-sejteken az inhibitoros receptorok upregulációja, a CD4+ helper funkció hiánya vagy a T regulátor (T<sub>reg</sub>) sejtek hiperaktivitása.

Az *interferon* (IFN) akut HCV-fertőzésben fokozza a T-sejt-funkciót, krónikus C hepatitisben azonban erre nem képes, még akkor sem, ha sikerül eliminálni a HCV-t. Az új IFN-mentes direkt ható antivirális szerek (DAA) ezzel szemben helyreállították a T-sejt-választ krónikus HCV-infekcióban is, arra utalva, hogy az IFN és a DAA eltérő hatású a T-sejt-funkció javításában.

A *genetikai tényezők* szerepével kapcsolatban igazolt a HCV-eliminációban a HLA B27, DRB1\*1101 és az IL28B génpolimorfizmusok hatása. Új adat, hogy az IFN- $\lambda$ -et kódoló gén polimorfizmusa (rs36823484) magas kiindulási interferonstimulált gén (ISG) -expresszióval és gyenge IFN-válasszal jár.

A *HCV-terápia* terén a HCV életciklusának a megismerése volt az alapja annak, hogy áttörés következhesen be: ma a ciklus minden lépése befolyásolhatónak látszik farmakológiai úton. A legfontosabb támadáspontoknak a vírus NS3/4 proteáz, NS5B polimeráz enzimejei, illetve az NS5A protein bizonyultak, ezeket gátolják a direkt ható antivirális szerek (DAA). Amíg az eddigi IFN plusz ribavirin terápiával az esetek 50%-ában lehetett tartós vírusmenteséget (SVR) elérni, hosszan tartó (egyéves időtartamú) injekciós kezelésekkkel, mellékhatásokkal, számos kontraindikációval, az új DAA-szerek több mint 90%-ban virológiai gyógyuláshoz vezethetnek. Az Amerikai Egyesült Államokban az FDA 2013 decemberében hagyta jóvá először a per os adható DAA-szerekkel történő IFN-mentes kezelést krónikus C hepatitisben. (Ez 2015-től hazánkban is elérhetővé vált. – Ref.)

Az új DAA-készítményeknek köszönhető *IFN-mentes* kezelés előnyei: magas SVR, a terápia időtartama rövid (3–6 hónap), egyszerű a dozírozás (napi 1–4 tableta), kevés a mellékhatás, javul a betegek adherenciája, csak ritkán kell rezisztencia kifejlődésével számolni. SVR esetén csökken a cirrhosisba való progresszió, a dekompenzáció és a HCC kockázata, hisztológiai regresszió érhető el, javul a túlélés.

Az IFN-mentes DAA-terápia mérőföldkő a HCV elleni küzdelemben, végleges megoldást hozhat a HCV eradikálásában. E téren egyelőre a gyógyszerköltségek jelentenek problémát.

Új terápiás megközelítés a HCV-gátlás *mikro-RNS* antagomirral. A miRNS-ek a genom nem kódoló régiójából szintetizálódnak és a primer RNS-képzéshez szükségesek. A miRNS-ek gátolhatják vagy fokozhatják is az RNS degradálódását. A *miR-122* HCV-ben szerepel, ennek az an-

tagonistája (antagomir) a *Miravirsén*, dózisdependensen csökkentette a HCV-RNS-t krónikus C hepatitisben.

A *HCV-infekció megelőzését szolgáló vakcináció* ma nem megoldott. Az utolsó évtizedben HCV E1, E2 *protein*nel, adenovírus-vektor által expresszált nonstrukturális HCV-fehérjékkel, rekombináns E1/E2 vakcinával végeztek önkénteseken és csimpánzokon klinikai vizsgálatokat. Indukálni lehetett CD4+ T-sejt-választ és HCV-t gátló antitesteket is. A dendritikussejt- (DC-) vakcina alapja, hogy HCV-ben károsodott a DC antigén-prezentáló funkciója, ezt egy lipidtermészetű molekula fokozni képes, ami ezáltal szerepet kaphat a HCV-vakcina-előállításban.

*Mc Clain* (Louisville), *Neuschwander-Tetri* (St. Louis) és *Diehl* (Durham) referátumai az alkoholos és a metabolikus májbetegségek (NASH) patogenezisét és terápiáját tárgyalták.

Az *alkohol* és fő metabolitja, az acetaldehid közvetlenül is károsítja a tigh-junction fehérjéket és növeli az intestinalis permeabilitást. Az alkohol maga fokozza a bakteriális túlnövekedést is, ugyanakkor károsodik a hepatocytá clearanc-funkciója. A nagy mennyiségű LPS a keringésbe jutva stimulálja a TLR4 receptorokat, TNF- $\alpha$ -képzést indukál. Az LSP a csillagsejteket (HSCs) is stimulálja, TGF- $\beta$ -n keresztül a fibrosis progresszióját okozza.

Az alkoholos májbetegség patogenezisében a *táplálkozás* és a *bélflóra* is jelentős szerepet kap. A túlzott ételfogyasztás direkt toxikus hatása mellett a protein- és kalóriamalnutritio is fontos tényező. Az alkohol szenzitizálja a hepatocytákat az endotoxinra és TNF- $\alpha$ -ra, növeli a baktériumok proliferációját. Megváltozik a bélflóra összetétele is: a *Bacteroidetes*, *Firmicutes* aránya csökken, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *E. coli*, *Salmonella*, *Vibrio*, *Helicobacter pylori* aránya nő.

A prooxidáns és antioxidáns egyensúlyban a prooxidánsok jutnak túlsúlyra („oxidatív stressz”): reaktív oxigén-szabadgyökök (ROS) keletkeznek, amelyek oxidálják a proteineket, lipideket, DNS-t. Az antioxidánsok depléciója (E-vitamin-, glutathion-, S-adenozil-methionin-hiány) is fokozza a direkt sejtkárosító hatást.

*Alkoholos májbetegség terápiájában*, a kórszarmazásnak megfelelően, a legfontosabb az alkoholmegvonás mellett a *táplálkozásban* a per os hiperalimentáció: a proteinkalória-deficit megszüntetése (100 g protein, 3000 cal) és B-vitamin adása. Alkoholos hepatitisben 6 hónapon belüli mortalitás 3000 cal feletti táplálkozás mellett 0%, 1000 cal alatt: 80% volt. (Az is

mondható, hogy a hiperalimentáció olyan jó hatású, mint a kortikoszteroid.) Az *oxidatív stressz* mérséklésére E-vitamin és betain javasolt. (A silymarint nem említik! – Ref.)

**Gyulladáscsökkentés:** Súlyos, icterusszal járó alkoholos hepatitisben *kortikoszteroid adása* indikált. A betegek 30%-a nem érzékeny szteroidra, erre utal alkoholos hepatitisben, ha egyhetes prednisonterápia után nem csökken az icterus. Ilyenkor a szteroid további adásának nincs értelme.

A *pentoxifillin* nem szelektív foszfodiészterázgátló, a szteroid alternatívája súlyos alkoholos hepatitisben: csökkenti a TNF- $\alpha$  és növeli az antiinflammációs hatású IL-10-termelést. Súlyos alkoholos hepatitisben javítja a rövid távú túlélést. NASH-ban csökkentette a steatosist és a fibrosist.

**Caspase inhibitor:** apoptózist gátol. (Alkoholos májbetegségben rövid ideig adva hatásos lehet, de a hosszan tartó kezelés HCC-kockázatot jelent.) Az intestinalis barrier helyreállítására a *probiotikumok* és *prebiotikumok* jönnek szóba.

**Butirát:** hiszton-deacetyláz-inhibitor, rövid szénláncú zsírsav, a mikrobiális szénhidrátbontás végterméke. Az epithelsejtek energiaforrása, részt vesz a proliferációban, differenciálódásban, daganatképzést gátol, epigenetikus hatású.

A NASH a metabolikus szindróma egyik komponense, krónikus gyulladással állapot. Patogenezisében a *máj*, a *béltraktus* és a *zsírszövet* játszik szerepet, a kórfolyamat a proinflammatorikus citokinek magas szintjével (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) és a gyulladással biomarker (CRP) emelkedésével jár. Bizonyos *génpolimorfizmusok* (PNPLA3, PPAR- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , adiponutrin-276, leptin-541 és hepaticuslipáz-génvariánsok) jelentősége ismert NASH-ban.

NASH-ban az adipocytákból, hepatocytákból és bélflórából származnak az aktivációt kiváltó faktorok, mint a zsírsav, ATP, húgysav. Ezek a macrophagokon és a hepatocytákon levő receptorok révén (NLRP3, -6) aktiválják az *inflammasomát*, ami a *caspase-ok* aktiválásához, a procitokinek érésehez és a citokinek (TNF- $\alpha$ ) hatására gyulladáshoz vezet.

A táplálkozás meghatározó jelentőségű NASH-ban. Ha a magas zsírtartalmú ételek, telítetlen zsírsavak mennyisége megnő az étrendben, a lipogén által enzimatikusan bioaktív oxidációs termékek keletkeznek, amelyek növelik a bélpermeabilitást, endotoxaemiához vezetnek, mitochondriumdiszfunkciót okoznak.

A NASH kezelése kapcsolódik a patogenezis tényezőihez. (Nincs specifikus oki terápia.) Fontos az életmódváltozás: táplál-

kozás (cukros italok tilalma, zsírszegény étrend), fizikai aktivitás (heti 5 nap!), fokozatos testsúlycsökkentés. Emellett jön szóba a farmakológiai terápia, mint a D-vitamin pótlása, statin, incretin, gliptin, E-vitamin, rosiglitazon, urzodeoxikólsav (UDCA) és a már említett butirát. A súlycsökkentő sebészet hatása ismert.

Új terápiás lehetőség az *FXR-agonista* 6-etil-kenodeoxikólsav (obetikólsav): regulálja a glükóz- és lipidmetabolizmust: csökkenti a steatosist, az inzulinrezisztenciát (IR), a gyulladást, fibrosist és a cholestasist.

**Lohse** (Hamburg) az *autoimmun hepatitis (AIH)* és *overlap szindrómák* tárgyalása kapcsán „*szekunder AIH*” elnevezést javasolta a PBC és a PSC agresszív formáira. (Periportal és interface hepatitis, de nem igazi AIH, immunosuppresszív terápiát igényel.)

A *HCV-infekció* és AIH társulása esetén először IFN-mentes antivirális kezelés javasolt, csak azután jön szóba óvatos immunosuppresszió!

A NASH és az AIH együttes előfordulásakor a terápiában az AIH élvez prioritást, de lehetőség szerint spórolni kell a szteroiddal!

**Beuers** (Amsterdam) a *cholestaticus májbetegségek* immunológiáját foglalta össze. A *primer biliaris cirrhosis* (PBC) kapcsolatban hangsúlyozta, hogy a tünetmentes korai stádiumban (amikor csak AMA + alkali foszfatáz [ALP] -emelkedés észlelhető, és lymphocytás cholangitis a kis intralobularis epeutakban) nincs szó cirrhosisról! Javasolt némenklatúra: „*primer biliaris cholangitis*”! (*Hans Popper* 1970-ben írta le a „krónikus nonsuppuratív destruktív cholangitis” elnevezést. – Ref.) A PBC prognosztikai mutatója >100 mmol/l szérumbilirubin. Az UDCA alkalmazása óta a PBC-betegek kétharmadában normalisak az életkilátások.

PBC-ben genetikailag predisponált személyekben a keletkező antimitochondriális antitest (AMA) reagál az *E. coli* piruvátdehidrogenáz (PDH) is, míg a betegek felében kimutatható IgG<sub>3</sub> a *Lactobacillus delbrueckii*-vel ad keresztreakciót.

A PBC patogenezisében érdekes a *miRNS-505* szerepe. Ez a mikro-RNS szupprimálja a Cl/HCO<sub>3</sub> exchange exportert a cholangiocytákban, ennek következtében csökken a bikarbonát HCO<sub>3</sub> *ermély*- (védő-) hatása a cholangiocyták membránján: a glicinkonjugált toxikus hidrofób epesav (GCDCA) (glikodeoxikólsav) bejut a sejtbe és apoptózist indukál. A sejtkárosodás immunválaszt, TLR7-szignált vált ki. Kóros a mitochondrium PDH-expressziója, mindez AMA-képződéssel jár. A végered-

mény a kis epeúti sejtek apoptózisa, ductopenia.

**PBC-terápiában** az UDCA kedvező hatása régóta igazolt, fokozza a HCO<sub>3</sub>-szekreciót („*erőhatás*” javul!), membránt stabilizál, immunmodulál.

Új lehetőség az *obetikólsav*: FXR-agonista, a NASH-hoz hasonlóan itt is szóba jön.

A *budesonid* (GR/pregnan X receptor, PXR-agonista): a PBC korai szakában ajánlott, cirrhosisban tilos (portathrombosis veszélye!).

**Primer szklerotizáló cholangitisben** (PSC) elvész az immuntolerancia az endotoxinokra. Keresztreakció észlelhető a humán neutrophilek *tubulin- $\beta$ 5* proteinje és a baktérium cell-division-protein között: az antineutrophil citoplazma-antitest (pANCA) felismeri mind a tubulin proteint, mind a bakteriális proteint. A PSC terápiaja ma sem megoldott. Az UDCA nem növelte a transzplantációmentes túlélést PSC-ben.

Újnan leírt autoimmun körkép az *IgG<sub>4</sub>-asszociált cholangitis* (IgG<sub>4</sub>-related disease – IgG-RD). Idősebb férfiak oligoclonalis B-sejt betegsége, magas (a normálérték négyszerese) szérumbilirubin-szint jellemzi és IgG<sub>4</sub> plazmasejtes infiltráció a májban. (Autoimmun pancreatitisszel társulhat.) Terápiaja: kortikoszteroid (3 hónapra gyógyulhat) vagy azathioprin.

**Brenner** (San Diego) és **Friedman** (New York) előadásai a *fibrosis* patogenezisést, terápiaját és reverzibilitásának kérdését tárgyalták.

A fibrosis a szövetkárosodásra bekövetkező védelmi reakció. Ha a kiváltó ok tartós, a fibrosis progresszív és cirrhosis kialakulásához vezethet. Az alap a HSC-k aktivációja: a nyugvó A-vitamin-tartalmú sejtek myofibroblasttá transzdifferentiálódnak, ezáltal válnak az extracelluláris mátrix komponens (EMC) képzés forrásává.

A HSC-k részt vesznek a természetes immunválaszban: PPR receptoraikkal érzékelik mind a patogéneket, mind a sejtkárosodással kapcsolatos molekulákat (PAMP, DAMP). A HSC-k aktiválják a transzkripció faktorokat, mint az NF $\kappa$ B, aktivátor protein-1 (AP-1) és interferonregulátor-faktor (IRF), amelyek antibakteriális és antivirális választ indukálnak.

A HSC-k több TLR-t is expresszálnak. A *TLR-4* stimulálja a HSC proinflammatorikus citokinek és kemokinek képzését, a vasculáris és intercelluláris adhéziós molekulák (VCAM-1 és ICAM-1), valamint az E-szelektin upregulációját, fokozza a TGF- $\beta$ -szignált. A kemokinek a Kupffer-sejteket a sérülés helyére vonzzák. A *TLR-9* stimu-

lálja a kollagénképzést. A TLR-3-aktiváció (és az IFN- $\gamma$ ) fokozza az NK-sejt-citotoxicitást, HSC-apoptózist okoz, ezáltal gátolja a fibrosist. A TGF- $\beta$  gátolja az NK citotoxicitást, és ezáltal a HSC-apoptózist.

A *fibrosis reverzibilitását* számos kísérletes és klinikai vizsgálat igazolta. Autoimmun hepatitis/cirrhosis immunosuppresszív kezelése, valamint HCV és HBV okozta kórfarmákban a sikeres antivirális terápiát (SVR) követően közöltek ilyen megfigyeléseket, NASH-ban pedig még leginkább a súlycsökkentő sebészettel kapcsolatban. A fibrosis folyamán a kollagén keresztkötések (a fennállás időtartamától függő) megerősödése és a mátrixban az elasztintartalom megnövekedése is fontos tényező az irreverzibilitás szempontjából.

Az aktivált HSC számának csökkentése kritikus a fibrosis reverzibilitását tekintve, ez bekövetkezhet a HSC apoptózisa, senescenciája és a nyugalmi állapot visszaállítása révén. A macrophagok antiflogisztikus és fibrolitikus hatása, a mátrixmetalloproteázok (MMP) szerepe is jelentős.

A fibrosis *diagnosztikájában* a májbiopszia (leginkább a kvantitatív morfológia!) hasznos, de a kórlefolyás alatt sorozatban nem ismételhető, így nem képes jelezni a dinamikát, a folyamat kimenetelét. A nem invazív fibrosidiagnosztika egyre kiterjedtebben alkalmazott.

A *fibrosis kezelésében* ma sincs elfogadott, direkt, specifikus terápia. A lehetőséget a fibrosisban érintett mechanizmusok módosítása jelenti. Mindenekelőtt a kiváltó gyulladás okának megszüntetése fontos (AIH, vírushepatitisek, NASH stb. kezelése), ez egyben antifibroticus terápiát képviselhet. Ezenkívül a HSC által expresszált membrán- és nukleáris receptorok módosítása (például receptor-ligand interakció gátlá-

sa) és a fibrosis oldására szolgáló endogén utak stimulálása lehet célpont. A jövő a több hatáspontú, kombinációs antifibroticus kezelés. Jelenleg világszerte 500 klinikai vizsgálat folyik ezen a téren.

*Patel* (Mayo Clinic, Jacksonville) az *immunsurveillance és a hepatocellularis carcinoma* kapcsolatát elemezte. 2012-ben a világon 782 000 HCC-t regisztráltak, 746 000-en haltak meg, ma minden 45 percben meghal egy HCC-beteg. Kuratív kezelés az esetek 20%-ában jöhet szóba. A HCC heterogén etiológia talaján alakul ki, 90%-ban krónikus gyulladáshoz/cirrhosis-hoz társul. Lehetséges terápiás megközelítés: befolyásolni a gyulladást és immunválasz folyamatát. A gyulladás/sejtsérülés és a kompenzatorikus regeneráció folyamatában számos intracelluláris jelátviteli út szerepel, ezek vezetnek arra, hogy a progenitor sejtekből HCC alakuljon ki. A T regulátor (T<sub>reg</sub>) sejtek és szuppresszor citokinek gátolják az antitumoros effektor immunválaszt, ez segíti a tumorprogressziót.

Az effektor immunfunkció elégtelen, ha a szuppresszor sejtek száma megszaporoedik. HCC-ben a klinikai manifesztáció esetén a tumor már „elmenekült” az immunszisztéma kontrollja alól: tumorspecifikus T-sejt-tolerancia alakul ki. T<sub>reg</sub>-sejtek a tumorszövetben rossz prognózist jelentenek.

Az *immunterápia eszközei* HCC-ben: IL-2/anti-CD3-aktivált lymphocyták vagy autológ tumorlizátummal *ex vivo* kezelt dendritikus sejtek (DC) infúziója, illetve az *NKT-sejt-transzplantáció*. Alfa-foetoprotein- (AFP-) specifikus T-sejtek *ex vivo* aktiválva felismerik a tumorsejteket, cél lehet az AFP-specifikus T-sejtek számának növelése.

A Sorafenib multikinázinhibitor: 3 hónappal növelte a túlélést. Új felfedezés az *LY 215799 kinázinhibitor*: Sorafenibre nem reagáló HCC-betegekben a túlélést 7–9 hónapról 20,9 hónapra növelte. Javasolt stratégia: a korai diagnosztika, a sebészi vagy szisztémás kezelés kombinációja immunterápiával. (Csökken a tumor-„antigénterhelés”, illetve a tumorból felszabaduló antigén segítheti az immunválaszt.) A legfontosabb: kiküszöbölni a lehetséges kórokat, megelőzni a gyulladássalos választ és az epigenetikai hatásokat.

*Szabó Gyöngyi professzor* (Worcester) elnöki zárószavában összefoglalta a kurzuson elhangzottakat. Kiemelte a *transzlációs kutatás* szerepét gyulladásos májbetegségeknél: ez az a folyamat, ami az alapkutatásokról (a „kémcsótól”, az *in vitro* vizsgálatokról) az állatkísérleteken és előzetes klinikai tanulmányokon át a mindennapi gyakorlatban alkalmazott, nagy betegpopulációkat gyógyító, új terápiás eljárásokig vezet. Ma erre a legjobb példa a HCV felfedezésétől az IFN-mentes kezelésmódokig tartó út. A jövőben az alkoholos és metabolikus májbetegségek terén is vannak feladatok. Olyan kezelésmódok kifejlesztésére van szükség, amelyek hatékonyak, biztonságosak, per os alkalmazhatók és széles körben elérhetőek, beleértve a költségüket is. Az elméleti kutatók, a klinikusok és a gyógyszeripar közös célja kell legyen a májbetegség gyógyítása.

*Köszönetnyilvánítás:* Az AASLD-kongresszuson való részvételért az OTKA támogatás (K81454) tette lehetővé.

(Pár Alajos dr.,  
Pécs, Ifjúság u. 13., 7624  
e-mail: par.alajos@pte.hu)