فیبروژنز کبدی[1] و نقش سلول‌های ستاره‌ای[2] کبدی: جهش‌ها و افق‌های جدید برای درمان

دکتر قدرت‌الله منتظری*- دکتر نگین نوری**

چکیده:

فیبروز کبدی پاسخی ترمیمی به مجروح شدن بافت کبد[3] در آسیب‌های (Injury) مزمن کبدی است که اگر تداوم یابد منجر به سیروز و نارسایی کبد می‌شود. پیشرفت‌های چشمگیری در درک مکانیزم فیبروز کبدی صورت پذیرفته است. پیشرفت‌های عمده مشتمل می‌شوند بر:

(I) شناسایی[4] اجزاء ماتریکس خارج سلولی (ECM)[5] در کبد طبیعی و فیبروتیک.

(II) شناسایی سلول‌های ستاره‌ای کبد به عنوان منشاء اولیه راه‌های پیام‌رسانی[6] که در فیبروژنز کبدی درگیر شده‌اند.

(III) روشن سازی سیتوکسین‌های کلیدی، منشاء سلولی آنها، محدوده تنظیمی و راه‌های پیام‌رسانی[6] که در فیبروژنز کبدی درگیر شده‌اند.

(IV) شناسایی پروتئازهای اصلی زمینه‌ای و بازدارندگان آنها.

(V) شناسایی واسطه‌های خودکشی سلولی[7] در سلول‌های ستاره‌ای و اکتشاف نقش آنها در طول انحلال آسیب کبدی.

این پیشرفت‌ها به روشن‌سازی تصویری جامع‌تر از فیبروز کبدی کمک کرده است که در آن اتفاق محوری فعال شدن سلول‌های ستاره‌ای است یعنی تغییر شکل از سلول‌های خفته[8] از ویتامین A به بیوفیبروبلاست‌های پرولیفراتیو فیبروژنیک و قابل انقباض پیشرفت در درک مکانیزم فیبروژنیک[9] باعث تکامل درمان‌های مؤثر نزدیک‌تر به واقعیت شده است. نکات مداخلات درمانی مشتمل بر موارد زیر است:

۱) برداشت محرک‌های آسیب‌رسان

۲) سرکوب التهاب کبدی

۳) خود تنظیمی منفی[10] (down) فعالیت سلول ستاره‌ای

۴) کمک به پیشرفت تجزیه ماده زمینه‌ای

آینده‌ای که درمان‌های آنتی‌فیبروتیک پیش رو دارند از هر زمان دیگری، در درمان میلیون‌ها بیمار دچار بیماری مزمن کبدی نویدبخش‌تر به نظر می‌آید.

مقدمه:

فیبروز کبدی روند التیام زخم یا اسکاراست که در پاسخ به آسیب کبدی تحریک می‌شود. این پاسخ تلاشی است برای محدود ساختن آسیب، با این وجود در طول این روند عملکرد کبدی تا حدود زیادی آسیب می‌بیند. پاسخ کبد به آسیب مصداقی است از روند التیام زخم در سایر بافت‌ها نظیر پوست، ریه و کلیه همچنان که این پروسه در این بافت‌ها سلول‌های مشابه و واسطه‌های مشابهی را درگیر می‌کند.

پیشرفت‌های قابل توجهی در درک فیبروز کبدی صورت گرفته است که به شرح زیر می‌تواند طبقه‌بندی شود:

(I) شناسایی اجزاء مادهٔ زمینه‌ای خارج سلولی (ECM) در کبد طبیعی و فیبروتیک

(II) شناسایی منابع سلولی مادهٔ زمینه‌ای خارج سلولی (ECM) به ویژه سلول‌های ستاره‌ای کبدی به عنوان منشاء اصلی ECM در فیبروز کبدی

(III) روشن شدن سیتوکسین‌های محوری، منشاء سلولی آنها، محدوده تنظیمی و راه‌های پیام‌رسانی داخل سلولی از طریق گیرنده‌های غشایی

(IV) شناسایی پروتئازهای کلیدی ساده زمینه‌ای (MMP) و بازدارندگان آنها (TIMP)

(V) شناسایی واسطه‌های آپوپتوتیک در سلول‌های ستاره‌ای و اکتشاف نقش آنها در پاکسازی سلول‌های ستاره‌ای فعال شده در طول انحلال آسیب کبدی

بنابراین تصویر جامع‌تری از فیبروژنز کبدی در حال شکل‌گیری و پیدایش است. این بررسی بر پیشرفت‌های اخیر در جهت درک فیبروز کبدی تأکید دارد و نشان می‌دهد که چگونه این بینش‌های هیجان‌برانگیز می‌توانند در ایجاد درمان‌های مؤثر در آینده مؤثر و ذی‌نقش باشند.

---

۱ - Liver Fibrogenesis

۲ - Hepatic Stellate Cells

۳ - Wound-healing response

۴ - Characterization

۵ - Extra Cellular Matrix

۶ - signalling pathways

۷ - apoptotic (خودکشی سلولی : Apoptotis) : در واقع مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی است

۸ - guiescent

۹ - Fibrogenic Mechanisms

۱۰ - down-regulating

ماتریکس خارج سلولی:
محیط میکروسکوپی فیبروز کبدی

ماتریکس خارج سلولی در کبد نرمال و فیبروتیک

ماتریکس خارج سلولی به رده ماکرومولکولی‌ای اشاره می‌کند که چهارچوب کبد نرمال و فیبروتیک را تشکیل می‌دهد. این ماکرومولکول مشتمل بر سه خانواده اصلی هستند: کلاژن، گلیکوپروتئین‌ها و پروتئوگلیکان‌ها [1]. شمار کلاژن‌های شناخته شده در کبد سریعاً در حال افزایش است، که مشتمل بر شناسایی گلیکوپروتئین‌ها شامل فیبرونکتین، لامینین، مروزین، تراسین، نیدوژن اسید هیالورونیک[1] در میان سایر گلیکوپروتئین‌ها می‌شود. پروتئوگلیکان‌ها شامل هپاران، درماتان و کندروتین سولفات، پرلکان، سین‌دکان، بای‌گلیکان و دکورین[2] می‌شوند. ناهمگونی[3] قابل توجهی در بین ماکرومولکول‌های ماتریکسی با توجه به ایزوفرم‌های مختلف، ترکیب‌های متغیر در نواحی بافتی متفاوت از هم و تغییرات وابسته به سن وجود دارد.

در کبد نرمال که به عنوان یک ساختار آسینار در نظر گرفته می‌شود فضای ساب اندوتلیال دیس[4]، اپی‌تلیوم (هپاتوسیت‌ها) را، از اندوتلیوم (سینوزوئیدها) جدا می‌سازد. این فضا مشتمل بر یک ماتریکس شبیه غشاء پایه می‌شود که بر خلاف غشاء پایه تیپیک با فشردگی الکترونی (Electeron dense) ندارد. این غشا، پایه کبدی از کلاژن‌های غیر فیبریکی[5] مشتمل بر انواع ۴ و ۶ و ۱۴، گلیکوپروتئین‌ها و پروتئوگلیکان‌ها ساخته شده است. این غشاء (که یک ECM طبیعی ساب اندوتلیال است) برای حفظ عملکرد متمایز سلول‌های کبدی مقیم مشتمل بر هپاتوسیت‌ها، سلول‌های ستاره‌ای و اندوتلیوم سینوزوئیدال مهم است.

بر خلاف ماده زمینه‌ای شبیه غشاء پایه در کبد طبیعی، آن چیزی که موسوم به ECM بینابینی است تا حد زیادی به کپسول، اطراف عروق بزرگ و نواحی پورتال محدود می‌شود که مشتمل است بر کلاژن‌های فیبریلی (نوع I و III) در همراهی با فیبرونکتین سلولی، آنجولین (کلاژن تیپ ۱۴) و سایر گلیکوکنژوکات‌ها[6].

هم چنان که کبد فیبروتیک می‌شود تغییرات عمده‌ای چه از نظر کمیت و چه از نظر کیفیت اتفاق می‌افتد. کل محتویات کلاژنی و غیر کلاژنی در حدود ۳ تا ۸ برابر افزایش پیدا می‌کند و در عین حال این واقعه با تغییر نوع ECM در فضای ساب اندوتلیال از ماتریکس شبه غشاء سلولی کم تراکم[7] به ماتریکس نوع بینابینی (انترستیتسل) همراه است (برای مطالعه به Bachem, Gressner [2] مراجعه کنید). این «کاپیلاریزاسیون»[8] منجر به از دست دادن میکروپرزهای سلول‌های کبدی و ناپدید شدن سوراخ‌های اندوتلیال می‌شود.

تغییر در فیبروز کبدی:
بر هم خوردن موازنه تخریب و تجمع ماده زمینه‌ای

همچنان که اشاره شد حاصل فیبروژنز تبدیل ماده زمینه‌ای شبیه غشایی کم تراکم به ماده زمینه‌ای پر تراکم است. مجموعه عوامل مسئول شکل دهی مجدد[9] ECM به سرعت در حال شناسایی است این عوامل مشتمل می‌شوند بر خانواده‌ای از آنزیم‌های وابسته به روی یعنی متالوپروتئیناز‌های زمینه‌ای (MMP)[10] بازدارندگان آنها (بازدارنده‌های بافتی متالوپروتئیناز‌ها (TIMP)[11] و بسیاری از آنزیم‌های مبدل (MT1-MMP و استروملیزین) شناخت و درک این فاکتورها در نهایت ترجمان درمان خواهد بود.

در بیماری‌های کبدی انسانی خود تنظیمی منفی MMP1 (کلاژناز بینابینی، کلاژناز I) و خود تنظیمی مثبت MMP2 (ژلاتیناز A) و MMP9 (ژلاتیناز B) وجود دارد. بر اساس تفاوت‌های ذاتی این آنزیم‌ها، نتیجه عبارت خواهد بود از افزایش تجزیه کلاژن غشاء سلولی و کاهش تجزیهٔ کلاژن بینابینی. MMPهای فعال شده در جای خود به واسطهٔ TIM تنظیم می‌شوند (بازدارنده‌های بافتی متالوپروتئیناز ۱(TIMP-1) و ۲ (TIMP-2) و در ارتباط با MMP1 در پروسه‌های پیشروندهٔ فیبروز کبدی آزمایشگاهی به صورت مثبت[12] تنظیم می‌گردند، که می‌تواند توضیح دهندهٔ کاهش تجزیهٔ ماده زمینه‌ای شبه بینابینی در آسیب‌های تجربی و کبدی انسانی باشد[3]. در مقابل، در طول انحلال آسیب کبدی تجربی، بیان TIMP-1 و TIMP-2 کاهش پیدا می‌کند. در حالی که بیان کلاژناز بدون تغییر باقی می‌ماند، که باعث افزایش متوسط فعالیت کلاژناز و افزایش باز جذب ماده زمینه‌ای اسکار[13] می‌شود. منشاء MMP-1 که نقش بحرانی در تخریب مازاد ماده زمینه‌ای بینابینی در بیماری‌های پیشرفته کبدی ایفا می‌کند هنوز نامشخص است.

سلول‌های ستاره‌ای کبد: منشاء عمده سلولی ماده بین زمینه‌ای خارج سلولی در آسیب کبدی

شناسایی سلول‌های ستاره‌ای به عنوان منشاء کلیدی سلولی ماده بینابینی خارج سلولی در کبد پیشرفت مهمی بوده است. هپاتوسیت‌ها به عنوان تولید کنندهٔ عمده ECM تا دهه ۱۹۸۰ شناخته شدند. این زمانی

---

۱ - Fibrinectin, Laminin. Merosin, Terraxcin, Nidogen & Hyaloronic acid

۲ - Heparan, Dermatan & Chondroitin Sulphates, Perlecan, Sundecan, Biglycan & Decorin.

۳ - Heterogenetiy

۴ - Disse

۵ - Non-Fibrill forming collagens

۶ - glyco conjugates

۷ - low density

۸ - capillarization

۹ - remodelling

۱۰ - matrix metalloproteinases

۱۱ - tissue inhibitor of metalloproteinases

۱۲ - upregulated

۱۳ - Scar

بود که مطالعات با استفاده از ایمنوهیستوشیمی[1] هیبریداسیون در محل طبیعی (insitu) و ایزولاسیون سلولی اهمیت سلول‌های ستاره‌ای را تعیین نمودند. بیان ترجیحی ژن‌های ماتریکس خارج سلولی در سلول‌های ستاره‌ای در نمونه‌های آزمایشی مشخص آسیب از نظر مکانیسم تأیید شده است از آن جمله آسیب‌هائی که به واسطه تتراکلریدکربن، اضافه بار آهن و انسداد صفراوی ایجاد شده بودند این امر به تأیید رسید.

کنش‌های متقابل در ماتریکس خارج سلولی:

تغییر در محیط بسیار کوچک فضای دیس[2] منجر به تغییرات فنوتیپیک در تمام سلول‌های موجود در کبد می‌شود. سلول‌های ستاره‌ای کبد به وسیله افزایش محیطی در ماتریکس بینابینی فعال می‌شوند. سلول‌های آندوتلیالی سینوزوئیدال کلاژن نوع ۱۷، پروتئوکلیگان‌ها و فاکتورها (یعنی فعال کننده پلاسمینوژن شبه اوروکیناز)[3] را تولید می‌کنند که قادرند سیتوکسین‌های خفته از جمله فاکتور رشد استحاله‌ای[4] β1 (TGFβ1) را فعال سازند. پیشرفت کلی در بیولوژی سیتوکسین‌ها در دهۀ گذشته به روشن ساختن نقشی که سیتوکین‌ها در فیبروژنز کبدی ایفا می‌کنند کمک کرده است. (به مرور Fired man مراجعه کنید). با توجه به ECM ، بینشی وجود دارد که نشان می‌دهد ECM مخزنی برای فاکتورهای رشد حاصل شده از پلاکت (PDGF) به حساب می‌آید. همانند تمام سیتوکین‌ها، PDGP پیام خود را از طریق اتصال به رسپتورهای غشایی می‌رساند. گیرنده PDGF به خانواده‌ای از گیرنده‌ها که به نام گیرندۀ تیروزین‌کیناز شناخته شده‌اند تعلق دارد که در مجموع معدل‌های بسیاری از سیتوکین‌های کلیدی نظیر فاکتور رشد هپاتوسیتی (HGF)، فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و فاکتور رشد فیبروپلاستی (FGF) هستند.

جریان آبشاری پیام‌های داخل سلولی گیرنده تیروزین کینازها[5] به خوبی شناخته شده‌اند و این به ما کمک می‌کند که روند فیبروژنز کبدی را بهتر درک کنیم (به مروری که توسط Pinzani و همکارانش انجام شده مراجعه نمایند) جالب این است که زیر گروه جدیدی از گیرنده تیروزین کینازها به نام رسپتورهای دیسکوئید دومین[6] (DDR) شناسایی شده که در پاسخ به کلاژن‌های فیبریلار به نسبت لیگاندهای پپتیدی سیگنال بیشتری می‌فرستند و جالب‌تر این که شناخت mRNA مربوط به DDR2 در سلول‌های ستاره‌ای این احتمال را که این گیرنده بتواند بین سلول‌های ستاره‌ای و ماتریکس بینابینی اطراف ارتباط دوطرفه‌ای ایجاد کند بالا می‌برد.

اینتگرین‌ها[7] گروهی دیگر از گیرنده‌های غشایی هستند که پیام‌های خارج سلولی را در کبد انتقال[8] می‌دهند. اینتگرین‌ها پروتئین‌های هترودیمری هستند که از غشای سلولی عبور می‌کنند و از دو زیر واحد به نام‌های α و β تشکیل شده‌اند که لیگاندهای آنها بیشتر ملکول‌های ماتریکس است تا سیتوکین‌ها، به خصوص لیگاندهای اینتگرین بیشتر حاوی زنجیرۀ تری‌پپتیدی به صورت آرژی‌نین- گلیسین- آسپارتات[9] (Arg- Gly- Asp) هستند. اینتگرین‌های متعددی همراه با تأثیرگذارنده‌های مربوط به آنها در سلول‌های ستاره‌ای مشخص شده‌اند مثل α6β4, α7β1, α2β1, α1β1 ، حضور توأم ARG-GLY-ASP (RGD)، بسیاری از لیگاندهای اینتگرین این احتمال را بالا می‌برد که آنتاگونیست‌های RGD نقش رقابتی در انسداد مسیرهای وابسته به اینتگرین (که موجب فیبروژنز می‌شود) داشته باشند.

فعال شدن سلول ستاره‌ای کبد: مسیر مشترکی که به فیبروز کبدی می‌انجامد.

سلول‌های ستاره‌ای کبد که در فضای زیراندوتلیال[10] دیس بین سلول‌های کبدی و سلول‌های اندوتلیال سینوزوئیدی قرار دارند $\frac{1}{3}$ جمعیت غیر پارانشیمی و تقریباً ۱۵٪ کل سلول‌های موجود در یک کبد طبیعی را تشکیل می دهند. در کبد طبیعی این سلول‌ها محل اصلی ذخیره رتینوئیدها[11] (متابولیت‌های ویتامین A) هستند که ۷۰-۴۰٪ کل رتینوئیدهای بدن را تأمین می‌کنند. بیشتر رتینوئیدها به شکل رتینیل استر[12] بوده، محدود به قطرات کوچک[13] سیتوپلاسمی هستند. سلول‌های ستاره‌ای عملاً گروه هتروژنی از سلول‌ها هستند که از نظر کار و ساختار به هم شبیه اند ولی از نظر فیلامان‌های داربست سلولی (سیتواسکلتال[14])، محتویات رتینوئید و توانایی فعال شدن با هم متفاوتند.

تعیین موقعیت دقیق سلول‌های ستاره‌ای در ساختمان سینوزوئیدال توجه زیادی را به خود معطوف کرده است. استطاله‌های سیتوپلاسمی متعددند و بلندی آنها باعث می‌شود که هم با سلول‌های کبدی و هم با سطح نزدیک به مجرای[15] سلول‌های اندوتلیالی سینوزوئید ارتباط نزدیکی داشته باشند. در این محل، آنها به اعصاب کبدی هم نزدیکند و

---

۱ - Immunohistochemistry
۲ - Disse
۳ - urokinase tupe plasminogen activator
۴ - Transforming G-F
۵ - Tyrosine Kinases
۶ - Discoidin domain receptors

۷ - Integrins
۸ - transduce
۹ - arginine-glycine-asparatate
۱۰ - Subendothelial
۱۱ - Retionids
۱۲ - retinyl esters
۱۳ - dioplet
۱۴ - Cytoskeletal
۱۵ - abluminal

در نتیجه می‌توانند به تحریکات انقباضی یا متابولیسم سلولی پاسخ دهند.

به دنبال آسیب کبدی با هر علتی، سلول‌های کبدی فوق روندی را طی می‌کنند که آن را به نام فعال شدن[1] می‌شناسیم (تصویر ۱)، که طی آن سلول‌های خاموش غنی از ویتامین A به میوفیبروبلاست‌های پرولیفراتیو، فیبروژنیک و منقبض شونده تبدیل می‌شوند. فعال شدن سلول ستاره‌ای را می‌توان به صورت یک روند دو مرحله‌ای در نظر گرفت. مرحله آغازین[2]، که به مرحله پیش از التهاب اشاره می‌کند و مرحله پایدار[3]. مرحله آغازین به تغییرات اولیه در بیان ژن و فنوتیپ مربوط است که سلول‌ها به سیتوکین‌ها و محرک‌های دیگر پاسخ می‌دهند، در حالی که مرحله پایدار نتیجه اثر این محرک‌ها بر ابقای فنوتیپ فعال شده و تولید فیبروز است. مرحله آغازین تا حد زیادی نتیجهٔ تحریکات پاراکراین[4] است در حالی که در مرحله پایدار هم حلقه‌های پاراکراینی و هم اتوکرینی[5] هر دو دخالت دارند.

مرحله آغازین:

فعالیت سلول ستاره‌ای ممکن است با محرک‌های پاراکراین ناشی از سلول‌های آسیب‌دیده مجاور مثل سلول‌های کبدی، سلول‌های اندوتلیال و کوپفر[6]، پلاکت‌ها و سلول‌های سرطانی اولیه متاستاتیک انفیلتره شده آغاز شود. بر اساس گفته‌های بالا، سلول‌های اندوتلیال به دنبال آسیب اولیه نوعی فیبرونکتین[7] سلولی به هم بافته شده را تولید می‌کنند که قادر است سلول‌های ستاره‌ای را فعال کند. سلول‌های اندوتلیالی همچنین می‌توانند در آسیب اولیه به تبدیل TGFβ1 نهفته[8] به نوع فعال و پروفیبروژنیک[9] آن، ضمن فعال کردن پلاسمین، کمک کنند.

سلول‌های کبدی فعالیت سلول ستاره‌ای را با تولید پراکسیدهای لیپیدی[10] پیش می‌برند که ممکن است در بسیاری از اشکال فیبروز کبدی به ویژه مواردی که ناشی از هپاتیت C و افزایش بار آهن است؛ مهم باشد. علاوه بر این در کبد سیروتیک معمولاً سطح آنتی اکسیدان پایین می‌آید که این می‌تواند اثر تخریبی پراکسیدهای لیپیدی را افزایش دهد. بررسی مستقیم این ضایعات ارتباطی را بین حضور محصولات الدئید[11] و بیان ژن کلاژن توسط سلول‌های ستاره‌ای نشان می‌دهد. در سلول‌های موش صحرایی، که در معرض واسطه‌های تغییر یافته[12] ناشی از سلول‌های کبدی تحت استرس اکسیداتیو قرار گرفته‌اند، پرولیفراسیون و ساخت کلاژن I افزایش پیدا می‌کند و آنتی اکسیدان‌ها می‌توانند این مرحله را متوقف کنند. فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF_KB)[13] و c-myb هم در این پاسخ به استرس اکسیداتیو دخالت دارند به طوری که آنتی‌بادی‌های این فاکتورها فعالیت سلول ستاره‌ای را متوقف می‌کند.

سلول‌های کوپفر هم یکی دیگر از منابع مهم تحریکات پاراکراین هستند که سلول‌های ستاره‌ای را فعال نگه می‌دارند. ارتشاح سلول‌های کوپفر دقیقاً قبل و همزمان با ظهور سلول‌های ستاره‌ای فعال رخ می‌دهد. بر اساس مطالعاتی که بر روی کشت انجام گرفته، سلول‌های کوپفر قادرند تولید ماتریکس و پرولیفراسیون سلولی و آزاد شدن رتینوئیدها توسط سلول‌های ستاره‌ای را تحریک کنند.

در کبد آسیب دیده، پلاکت‌ها یک منبع قوی تحریکات پاراکراین به شمار می‌روند که میانجی‌های (مدیاتوری‌های) مهم و متعددی را تولید می‌کنند مانند EGF, TGFβ1, PDGF، سلول‌های ستاره‌ای فعال در تومورهای اولیه و متاستاتیک انسانی و ملانوم متاستاتیک کبدی در موش دیده می‌شوند.

در سال‌های اخیر توجه بیشتری به تنظیم مولکولی بیارن ژن در مراحل اولیه فعال شدن سلول ستاره‌ای معطوف شده است. چندین فاکتور نسخه‌برداری مانند c-jun AP1, NF_KB-C-myb-Sp1 و مدل‌های ارسال‌کننده‌های پیام و فعال کننده‌های نسخه‌برداری (STAT-1)[14] شناخته شده‌اند. ما در تحقیقاتمان برای کلونیزه کردن ژن‌ها که در مراحل اولیه فعالیت سلول ستاره‌ای رخ می‌دهد از هیبریداسیون تفریقی استفاده کردیم که منجر به تعیین یک ژن انگشتی جدید[15] (ژن zinc finger جدید) به نام Zf9 شد که به صورت یک پروتئین متصل شونده مرکزی آغازگر[16] (CPBP هم کلونیزه می‌شود) که mRNA مربوط به آن خیلی سریع در آسیب کبدی در بدن[17] و یا در کشت القا می‌شود. احتمالاً اهمیت کاربردی این فاکتور در فیبروز کبدی به علت توانایی آن در فعال کردن چندین ژن کلیدی است که در فیبروز کبدی دخالت می‌کنند مثل کلاژن I، TGIFβ1 و نوع I و II رسپتورهای TGFβ ،2F9 موجب تنظیم مثبت[18] فعال کننده‌های پلاسمینوژن شبه اروکیناز (uPA) اندوژن، فاکتور فیبرینولیتیکی که از طریق فعال سازی TGFβ1 نهفته در التیام زخم دخالت دارد، می‌شود.

فاکتور هسته‌ای kB یکی دیگر از فاکتورهای نسخه‌برداری است که

---

۱ - activation
۲ - initiation
۳ - perpetuation
۴ - paracrine
۵ - autocrine
۶ - Kupffer
۷ - fibronectin
۸ - latent
۹ - progibrogenic
۱۰ - lipid peroxides
۱۱ - aldehyde

۱۲ - conditioned
۱۳ - Nuclear Factor Kappa β
۱۴ - Signal tranducers and activators of transcription
۱۵ - Novel Zinc finger gene
۱۶ - Core promoter binding protein
۱۷ - in vivo
۱۸ - up-regulation

به خوبی شناخته شده است و تنظیم مثبت آن می‌تواند با استرس‌های اکسیداتیو و یا با فاکتور نکروزتومور الفا[1] (TNF-α) برانگیخته شود. مسیر بعدی در سلول‌های ستاره‌ای به فعال کردن تعدادی از ژن‌های هدف کلیدی منجر می‌شود مثل فاکتور نسخه‌برداری AP-1 و c-jun کیناز و MMP-2 بنابراین NF_KB می‌تواند به عنوان یک هدف درمانی برای جلوگیری از فیبروز به کار رود. در حقیقت به کارگیری مولکول بازدارنده I_KB که فعالیت NF_KB را متوقف می‌کند در آسیب کبدی تجربی منجر به کاهش اینترلوکین ۶ (یک سیتوکین التهابی) و یک ملکول التصاقی بین سلولی -۱[2] (ICAM-1) (یک پروتئین التصاقی که در طول فعال شدن سلول ستاره‌ای تولید می‌شود) می‌گردد.

مرحله پایدار:

بعد از مرحله آغازین سلول‌های ستاره‌ای فعال شده یک سری از تغییرات فنوتیپی را پشت سر می‌گذارند که کلاً منجر به تشکیل توده‌ای از ماتریکس خارج سلولی می‌شود. این تغییرات شامل پرولیفراسیون، ایجاد خاصیت انقباضی، فیبروژنز، کموتاکسی، اضمحلال ماتریکس، از دست دادن رتینوئید و آزاد شدن سیتوکین است. در قسمت‌های بعدی مکانیزم‌های مربوط به هر کدام از این وقایع به تفصیل بیان می‌شود.

پرولیفراسیون:

وجود سلول‌های ستاره‌ای افزون شده تا حدی ناشی از پرولیفراسیون موضعی است که هم در بدن انسان و هم در آسیب کبدی تجربی[3] تأیید شده است. به دنبال آسیب کبدی بسیاری از فاکتورهای میتوژنیک و رسپتورهای تیروزین کیناز مشابه آنها تنظیم مثبت می‌شوند. بر این اساس فاکتور رشد پلاکتی (PDGF) شناخته شده‌ترین و قوی‌ترین میتوژن سلول ستاره‌ای است. تنظیم مثبت رسپتورهای PDGF به دنبال آسیب کبدی پاسخ به PDGF اتوکرین را که مقدارش زیاد شده است افزایش می دهد. در جریان این پیام‌ها، کیناز تنظیم شده توسط پیام خارج سلولی[4] (ERK)، پروتئین کیناز فعال شده توسط میتوژن (Mitogen-activated protein kinase) و فسفواینوزیتول۳- کیناز[5] و stat-1 فاکتور رشد پلاکتی که باعث پرولیفراسیون می‌شود با زیاد شدن Ca و pH داخل سلول ارتباط دارد و این موضوع احتمال این که مسدود کننده‌های کانال کلسیمی بتوانند میتوژنز و فعالیت سلول ستاره‌ای را تنظیم کنند بالا می‌برد.

دیگر میتوژن‌های سلول ستاره‌ای شامل اندوتلین I[6] (ET1)، ترومبین[7]، FGF و فاکتور رشد شبه انسولینی[8] و غیره هستند. مطالعه اخیر نشان دهنده ازدیاد حساسیت نسبت به ET-1 در طی فعال شدن است که راه دیگری به ما نشان می‌دهد که در آن فعالیت سیتوکین می‌تواند در آسیب کبدی متوقف شود.

خاصیت انقباضی:

انقباض توسط سلول‌های ستاره‌ای می‌تواند یک تعیین کننده مهم در ازدیاد زودرس و دیررس مقاومت پورتال در فیبروز کبدی باشد. سلول‌های ستاره‌ای فعال شده با به هم فشردن جداگانه سینوزوئیدها و جمع کردن[9] کبد سیروتیک مانع جریان خون پورتال می‌شوند. زیرا باندهای کلاژنی که به طور تی‌پیک در مرحله انتهائی سیروز وجود دارند[10] حاوی مقادیر زیادی از این سلول‌ها هستند. اندوتلین[11] (ET-1) یک محرک انقباضی کلیدی برای سلول‌های ستاره‌ای است. آگونیست‌های انقباضی دیگر شامل ارژی‌نین وازوپرسین[12]، ادرنومدولین[13] و آیکوزانوئیدها[14] هستند. علاوه بر ET-1 سلول‌های ستاره‌ای (همانند سلول‌های اندوتلیال و کوپفر) اکسید نیتریک[15] (NO) هم تولید می‌کنند که آنتاگونیست فیزیولوژیک ET-1 است. فعالیت انقباضی خالص سلول‌های ستاره‌ای در بدن (in vivo) قدرت نسبی این فاکتورهای ضد هم را منعکس می‌کند در حقیقت افزایش فشار پورت ممکن است بازتابی از کاهش فعالیت NO همراه با زیاد شدن تحریکات ET-1 باشد.

میزان بروز[16] اکتین عضلات صاف آلفا[17] در طول فعالیت سلول‌های ستاره‌ای زیاد می‌شود. این فیلامان‌های داربست یاخته‌ای (سیتواسکلتال) را می‌توان مارکری از سلول‌های فعال شده دانست که ممکن است مستقیماً در خاصیت انقباضی آنها دخالت داشته باشند. ظهور آنها توسط ET-1 القاء می‌شود و این موضوع این حدس را به وجود می‌آورد که این فاکتور رشد نه تنها برانگیزاننده مستقیم انقباضی است بلکه باعث تنظیم مثبت ترکیبی از اجزای انقباضی می‌شود.

فیبروژنز:

افزایش فیبروژنز سرراست‌ترین راهی است که در آن سلول‌های ستاره‌ای در سلول کبدی در فیبروز کبدی می‌کنند. فاکتور رشد

---

۱ - tumour necrosis factor alpha
۲ - Intercellular adhesion molecule
۳ - experimental
۴ - Extracellular Signal-Regulated
۵ - Phospho inosital 3 kinase
۶ - Endothelin

۷ - Thrombin
۸ - Insuline-like growth factor
۹ - Contracting
۱۰ - end-stage
۱۱ - Endothelin-1
۱۲ - Arginine Vasopressin
۱۳ - Adrenomedullin
۱۴ - Eicosanoids
۱۵ - Nitric Oxide
۱۶ - Expression
۱۷ - alph smooth muscle actin

استحاله‌ای β1 [1] قوی‌ترین فاکتور فیبروژنیک است اما مشخص شده است که از 1L-1B، فاکتور نکروزموتور (TNF) و پراکسیدهای لیپیدی و استالوئید[2] فعالیت فیبروژنیک کمتری را بروز می‌دهد.

به علت اهمیت، تنظیم TGFβ1 مورد توجه زیادی واقع شده است. در فیبروز کبدی چه در انسان و چه به صورت آزمایشگاهی دچار تنظیم مثبت می‌شود. اگر چه منشاء این سیتوکین‌ها متعدد است ولی راه اتوکرین از بقیه مهم‌تر است. طی فیبروز کبدی مکانیزم‌های متعددی باعث زیاد شدن تولید TGFβ1 توسط سلول‌های ستاره‌ای می‌شود. فاکتور نسخه‌برداری SP-1 و Zf9 وابسته[3] می‌تواند آغازگر TGFβ1 را فعال کند و ترکیب این دو باعث القای سینرژیک می‌شود. TGFβ1 نهفته با ازدیاد پروتئولیز توسط uPA و یا فعال کننده پلاسمینوژن نوع بافتی فعال می‌گردد. پاسخ سلول ستاره‌ای به TGFβ1 در زمان فعال بودنش افزایش می‌یابد که این امر با تنظیم مثبت روند اتصال به گیرنده‌های مشابه صورت می‌گیرد.

کموتاکسی:

سلول‌های ستاره‌ای می‌توانند به وسیله پرولیفراسیون و مهاجرت مستقیم به مناطق آسیب دیده یا کموتاکسی تجمع یابند. فاکتور رشد مشتق از پلاکت[4] و جذب‌کننده شیمیایی[5] پپتیدکموتاکتیک منوسیت I [6] (MCP-I) به عنوان جذب کننده شیمیایی سلول ستاره‌ای شناخته شده‌اند.

شکسته شدن ماتریکس:

درک و دانش ما از شکسته شدن ماتریکس در کبد روندی رو به گسترش دارد. تغییرات کمی و کیفی فعالیت متالوپروتئین‌های ماتریکسی (MMP) و مهار کننده‌های آنها نقش حیاتی را در شکل‌گیری مجدد ECM بازی می کنند. همان طور که در بالا گفته شد حاصل اثر شکسته شدن ماتریکس تبدیل ماتریکس زیر اندوتلیوم از حالت با دانسیته کم[7] به نوعی است که غنی از کلاژن انترستیس است.

از دست دادن رتینوئید:

فعال شدن سلول‌های ستاره‌ای با از دست دادن قطره‌های کوچک اطراف هسته‌ای رتینوئید (ویتامین A) همراه است اگر چه شکل داخل سلولی آن بیشتر به صورت رتینیل استر می‌باشد ولی وقتی که رتینول طی فعال شدن سلول از آن خارج می‌شود از همان ابتدا به شکل رتینول است و در نتیجه این حدس را برمی‌انگیزد که هیدرولیز داخل سلولی استرها قبل از خروج آنها رخ می‌دهد. به هر حال این مطلب که آیا از دست دادن رتینوئید لازمه فعالیت سلول ستاره‌ای است هم چنان ناشناخته باقی مانده است.

مطالعه اخیر تولید متابولیت‌های کوچک از اسید رتینوئید (RA) 9-13-dis-Cis-RA, 9-Cis-RA ، را در نمونه تجربی فیبروز کبدی در نتیجه مصرف سرم خوک شرح داده است. منشاء سلولی این ترکیبات در بدن هم چنان نامشخص است. همینطور گیرنده‌های رتینوئید هسته‌ای که به لیگاندهای داخل سلولی رتینوئید وصل می‌شوند در سلول‌های ستاره‌ای شناسایی شده‌اند. اهمیت این گیرنده‌ها در فعالیت سلول هسته‌ای مشخص نشده است.

آزاد شدن سیتوکین‌ها:

سیتوکین‌های اتوکرین نقش حیاتی را در تنظیم روند فعال شدن سلول‌های ستاره‌ای بازی می‌کنند. این سیتوکین‌ها شامل انواع فاکتورهای رشد (HGF، FGF ، PDGF ، TGFβ1) ، فاکتور فعال کننده پلاکتی[8] و ET-1 و غیره است. به علاوه سلول‌های ستاره‌ای مواد شیمیایی جذابیت‌دار برای نوتروفیل و منوسیت را آزاد می‌کنند که می‌تواند آنها را به سمت خود بکشد و در آسیب کبدی التهاب را تقویت کند. کموکین‌های[9] التهابی شامل فاکتور تحریک کننده کولونی[10]، پروتئین ۱ کموتاتیک منوسیت، و ماده شیمیایی جذب کننده نوتروفیل ناشی از سیتوکین (CINC) [11] هستند. ترشح پروتئین ۱ کموتاتیک منوسیت با تحریک اینتگرین β1 و پروتئین ۲ التهابی ماکروفاژ[12] تنظیم می‌شوند. با فعال شدن سلول‌های ستاره‌ای چه در بدن و چه در محیط کشت CINC زیاد می‌شود.

سیتوکین‌های ضد التهابی که توسط سلول‌های ستاره‌ای تولید شده‌اند خصوصاً 1L-1 شناسایی شده‌اند. تنظیم مثبت اینترلوکین ۱۰ در مرحلهٔ آغازین تحریک سلول‌های ستاره‌ای ایجاد می‌شود. اینترلوکین ۱۰ بر روی تولید TNF-α توسط ماکروفاژها اثر تنظیمی منفی[13] دارد. موش هایی که فاقد 1L-10 هستند ، به دنبال مصرف تتراکلرورکربن دچار فیبروز کبدی شدیدتری می‌شوند. اینترلوکین ۱۰ اثر ضدفیبروتیک چشمگیری به وسیله تنظیم منفی کلاژن I و تنظیم مثبت کلاژناز بینابینی از خود نشان می‌دهند. بررسی قدرت درمانی 1L-10 به عنوان یک عامل ضد فیبروتیک و ضد التهابی نیاز به تحقیق دارد.

---

۱ - transforming growth factor β1
۲ - acetaldehyde
۳ - related –Zf 9
۴ - platelet- derived growth factor
۵ - chemo attractant
۶ - monocycle chemotactic peptide-1
۷ - low-density
۸ - platelet activating factor
۹ - Chemokines
۱۰ - Colony stimulating factor 1
۱۱ - Cytokine induced neytrophil chemoattractant
۱۲ - Macrophage inflamatory protein-2
۱۳ - down regulation

سرنوشت سلول‌های ستاره‌ای:

تعیین سرنوشت سلول‌های ستاره‌ای در آسیب کبدی نیاز به بررسی دقیق دارد. هنوز مشخص نشده است که آیا سلول‌های ستاره‌ای فعال شده به فنوتیپ خاموش برگشت می‌کنند و یا به طور انتخابی توسط اپوپتوز[1] پاک می‌شوند. به هر حال مدارکی که نقش اپوپتوز را در پاک کردن سلول‌های ستاره‌ای نشان می‌دهند رو به فزونی است.

در زمینه شناسایی مسیر آپوپتوز پیشرفت‌های چشمگیری حاصل شده است مثل تشخیص میانجی‌های کلیدی نظیر گیرنده‌های مرگ‌الیگاند Fas Fas, P53, Caspases, bax/bcl 2 وغیره. این بررسی‌ها در جهت مشخص کردن اپوپتوز در کبد و بالاخص سلول‌های ستاره‌ای انجام شده‌اند.

آپوپتوز می‌تواند نمایانگر یکی از مکانیزم‌های تعدیل کننده فیبروز در بدن باشد. در زمان رفع آسیب کبدی درصد سلول‌های اپوپتیک زیاد می‌شود. جالب است که سلول‌هایی که تحت اپوپتوز قرار می‌گیرند سطح بالایی از بازدارنده‌های بافتی متالوپروتئیناز (TIMP) را نشان می‌دهند، بنابراین پاکسازی اختصاصی آنها با ارسال پیام‌هائی (سیگنال‌هائی) همراه است که مانع جلوگیری از شکسته‌شدن اسکار اضافی توسط کلاژناز انترستیس می‌شوند. از طرف دیگر کلیرانس اختصاصی سلول‌هایی که سطح بالایی از TIMP را دارند ظرفیت کبد را برای هضم ماتریکس بالا می‌برد. همچنین سلول‌های ستاره‌ای فعال شده نسبت به سیگنال‌های اپوپتیک مثل لیگاند Fas محلول[2] افزایش حساسیت و کاهش مقدار پروتئین ضد اپوپتیک bcl-2[3] را نشان می‌دهند. این یافته‌ها با مطالعه بهبود زخم در دیگر بافت‌ها مثل کلیه و دیواره عروقی سازگار است.

این فرضیات سؤال‌های جالبتری را به دنبال خود مطرح می‌کنند. چه سیگنالی در ریزمحیط‌ها[4] مسئول تعدیل اپوپتوزها در سلول ستاره‌ای است؟ فرضیات اخیر بر نقش ماتریکس خارج سلولی در آماده کردن سیگنال‌های اجازه دهنده[5] یا مهارکنندهٔ تنظیم کننده اپوپتوز تأکید می‌کند. این سؤال پیش می‌آید که تا چه اندازه مسیر کنترل پرولیفراسیون و آپوپتوز در سلول‌های ستاره‌ای به هم ارتباط دارند؟ در کلیه، EMC می‌تواند اپوپتوز سلول‌های مزانژیال را کنترل کند و گسستگی رابطه دو طرفه سلول مزانژیال و ECM با استفاده از اولیگونوکلئوتیدهای[6] antisense مربوط به انتیگرین β1، اپوپتوز سلول مزانژیال را زیاد کند. در سال‌های آینده احتمالاً شاهد پیشرفت سریع دانستنی‌هایمان در مورد اپوپتوز سلول ستاره‌ای خواهیم بود چون توانایی آنها در درمان آنتی‌فیبروتیک مشخص شده است.

استراتژی‌های درمانی:

پیشرفت‌های چشم‌گیری در درک مکانیزم فیبروژنیک حاصل شده است که می‌تواند جهت درمان هر روز از تئوری به نتیجه واقعی نزدیک‌تر شود (به جدول ۱ مراجعه کنید) داروی ایده‌آل باید بتواند به راحتی در دسترس قرار گیرد و به خوبی تحمل شود و اثر اختصاصی بالایی روی کبد داشته و عوارض جانبی زیادی نداشته باشد. این درمان باید هضم ماتریکس بینابینی را پیش برد بدون این که آثار مفید ECM کبدی را متوقف کند هدف این نیست که حتماً فیبروز به طور کامل از بین برود بلکه هدف بیشتر کم کردن گسترش آن است به طوری که بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی به علت عوارض ناشی از نارسایی کامل عضو (مثل افزایش فشار پورت[7]، آسیت[8] و نارسایی کبد[9]) از پا در نیایند در حالی که هیچ درمانی تاکنون بر این اهداف دست نیافته است ولی چارچوبی برای گسترش چنین درمانی وجود دارد. تا این تاریخ درمان‌های فیبروتیک در واقع بیشتر با التهاب مبارزه کرده تا این که فیبروز را کم کنند. در آینده سلول‌های ستاره‌ای و میانجی‌های فیبروز هدف برای درمان خواهند بود. تداخلات درمانی ممکن است به صورت تلاش‌هایی در جهت ۱- برطرف کردن محرک‌های آسیب‌رسان ۲- فرو نشاندن التهاب کبدی ۳- تنظیم منفی فعالیت سلول ستاره‌ای ۴- پیشبرد اضمحلال ماتریکس باشد.

برطرف کردن عوامل آسیب‌رسان:

از بین بردن عوامل دخیل در آسیب کبدی مؤثرترین راه جهت جلوگیری از فیبروز است در بعضی شرایط که این حالت زود اجرا شود بسیار مؤثر است. برای مثال با برداشتن آهن و مس اضافی به ترتیب در هموکروماتوز ژنتیکی و یا بیماری ویلسون و یا با پرهیز (از خوردن الکل) در بیماری کبد ناشی از الکل و درمان ضد کرم در شیستوزومیاز و پاک کردن ویروس هپاتیت B (HBV) و یا ویروس هپاتیت C (HCV) در هپاتیت ویروسی مزمن و یا با برداشتن فشار از روی مجاری صفراوی در انسداد مجرای صفراوی، به علاوه در آینده با شناخت مکانیزم‌های بیماریزایی که موجب بروز سیروز اولیه مجاری صفراوی[10] و یا کلانژیت اسکلروزان[11] می‌شوند می‌توان آسیب های مجرای صفراوی و فیبروز اطراف مجاری را حذف کرد. قطع داروهای هپاتوتوکسیک مثل متوترکسات می‌تواند جلوی پیشرفت آسیب کبدی و فیبروز ناشی از دارو

---

۱ - apoptisis
۲ - Soluble
۳ - anti-apoptotic protein bcl-2
۴ - Microenvironmental
۵ - permissive
۶ - Otigonucleotides
۷ - portal hypertension
۸ - ascites
۹ - Liver failure
۱۰ - Primary biliary cirrhasis
۱۱ - Sclerosing cholangiotis

را بگیرد.

به علت گسترش جهانی شیوع HBV و HCV تلاش زیادی جهت پاک کردن این ویروس در بیمارانی که به طور مزمن به آن آلوده شده‌اند صورت می‌گیرد. مطالعات اخیر موضوع بهبود بافتی را در بیماران، در پاسخ به درمان‌های ضد ویروسی با اینترفرون[1] (IFN) ریباویرین[2] برای HCV و لامیودین[3] برای HBV نشان می‌دهد. غیر از اثر ضد ویروسی، اینترفرون ممکن است مستقیماً فعالیت ضد فیبروتیک هم داشته باشد که می‌تواند گزارش‌های اولیه که اثر ضد فیبروتیک ریباویرین / IFN را حتی در بیمارانی که در پاک کردن ویروس با شکست مواجه شده‌اند توضیح دهد.

فرونشاندن التهاب کبدی:

میانجی‌های التهابی ممکن است سلول‌های ستاره‌ای را در بیماری مزمن کبدی مثل عفونت ویروسی، هپاتیت خودایمن و آسیب کبدی ناشی از دارو تحریک کنند. بنابراین در این شرایط درمان‌های دارویی ضد التهابی می‌توانند در جلوگیری از فیبروز مفید باشند.

کورتیکوستروئیدها زمینه اصلی درمان برای بیماری‌های التهابی کبد هستند. به عنوان مثال در هپاتیت خودایمن پردنیزولون می‌تواند به طور کلینیکی بیماری را تسکین دهد و از نظر بافتی نیز کبد را اصلاح کند. به هر صورت به علت ساپرس ناکامل فیبروژنز از طرفی و اثرات جانبی[4] آن بعدازتجویز طولانی‌مدت از طرف دیگر، مصرف آن محدود شده است. پروستاگلاندین E[5] بروز ژن کلاژن را در فیبروز تجربی که توسط بستن[6] مجرای صفراوی یا آسیب تغذیه‌ای القاء می‌شود کم می‌کند و یا به تأخیر می‌اندازد. بررسی کلنیکی که بر روی انسان انجام شده باشد گزارش نشده است. کلشی‌سین[7] یک داروی ضد التهابی است اما در مورد ارزش آن در درمان بیماری کبدی مزمن اختلاف نظر وجود دارد. در بررسی کلینیکی بیماران با سیروز کبدی اولیه استفاده از کلشی‌سین موجب بهبود در نتایج آزمایشگاهی شده است اما در میزان مرگ و میر و پیوند[8] تأثیری نداشته است. در بررسی دیگری، کلشی‌سین طول عمر بیماران مبتلا به سیروز را زیاد کرده، ولی مرگ و میری که صرفاً به علت بیماری کبدی باشد را کم نکرده است. علیرغم این ابهام کلشی‌سین هنوز هم توسط برخی پزشکان استفاده می‌شود و در مطالعات اخیر حدس زده می‌شود که متابولیت‌های آن، کلشی‌سئین[9]، ممکن است اثر آنتی فیبروتیک داشته باشند.

مالوتیلات[10] یکی از عوامل ضد التهابی آزمایشگاهی است که دارای اثر محافظتی کبد است و فیبروژنزی که در آسیب کبدی تجربی توسط تتراکلرورکربن یا دی‌متیل نیتروزامین[11] ایجاد شده را کم می‌کند. مکانیزم عملی آن وقفه (ساپرس کردن) سیتوکروم P450[12] است. به هر حال هیچ سود واضحی که در بررسی‌های کلینیکی ثابت شده باشد ندارد. اورودزوکسی کولیک اسید (UDCA) اثراتی بر فیبروز اولیه مجاری صفراوی دارد و در هپاتیت اتوایمون امتحان شده است. اگر چه هیچ اثر آنتی فیبروتیک مستقیمی از UDCA ثابت نشده است، یک اثر عملی آن در نمونه موش صحرایی که مجرای صفراوی آن بسته شده، گزارش شده است. ترانسی‌لست[13] یک داروی ضد حساسیتی است که پرولیفراسیون و سنتز کلاژن را در سلول‌های عضله صاف عروق کم می‌کند و همچنین مانع فعالیت و ظهور TGFβ1 در سلول‌های ستاره‌ای موش صحرایی که کشت داده شده‌اند می‌شود. استراتژی ضد التهابی دیگر خنثی کردن سیتوکین‌های التهابی با استفاده از آنتاگونیست‌های اختصاصی گیرنده است. آنتاگونیست‌های رسپتوراینترلوکین I تأثیر نسبتاً کمی بر کبد موش صحرایی که توسط دی‌متیل نیتروزامین آسیب دیده است می‌گذارند. یک همتای مصنوعی (آنالوگ سنتتیک) RGD که می‌تواند به اینتگرین و نیز دیگر مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی (ECM) از جمله فیبرونکتین بچسبد به عنوان داروئی مؤثر در آسیب‌های کبدی ناشی از سیستم ایمنی که در موش در اثر کونکاناوالین A[14] (Concanavalin A) ایجاد شده، به کار گرفته شده است، در همین مطالعه، تجویز فاکتور نکروزکنندهٔ گیرنده α پیش از درمان به طور مؤثری افزایش سطح سرمی آنزیم‌های کبدی را کم می‌کند و جلوی آزاد شدن TNF-α و 1L-1 را می‌گیرد. این کاهش سطح سیتوکینی با کاهش نکروز و التهاب در قطعات بافتی همراه است.

اکترئوتاید[15] یک آنالوگ صناعی و طولانی اثر سوماتوستاتین است که اخیراً در موش‌های صحرایی که به علت انسداد مجرای صفراوی و یا تتراکلرورکربن دچار فیبروز کبدی شده‌اند مورد مطالعه قرار گرفته است. این ترکیب جریان خون پورتوکولترال را در این نمونه‌ها کم کرده است. همچنین در آسیب‌های کبدی ناشی از تتراکلرورکربن یک اثر آنتی‌فیبروتیک را نشان داده است. فعالیت آنتی‌فیبروتیک اکترئوتاید ممکن است که به خاصیت ضد التهابی آن نسبت داده شود. هیچ بررسی که اثر آن را بر روی سلول‌های ستاره‌ای کبد مطالعه کرده باشد گزارش نشده است.

---

۱ - interferon
۲ - ribavirin
۳ - lamivudine
۴ - side-effect
۵ - Prostaglandin E
۶ - Ligation
۷ - Colchicine
۸ - transplantation
۹ - Colchiceine

---

۱۰ - Malotilate
۱۱ - dimethyl nithroxamine
۱۲ - Cytochrome P450
۱۳ - transilast
۱۴ - Concanavaline A
۱۵ - Octereotide

استراتژی‌های درمانی برای فیبروز کبدی:

استراتژی	روش
از بین بردن محرک‌های آسیب رسان	➢ ترک الکل در بیماری کبدی ناشی از الکل ➢ درمان ضد ویروسی در هپاتیت ویروسی ➢ درمان ضد کرم در شیستوزومیا ➢ استفاده از چنگ کننده‌ها (Chelation) مس در بیماری ویلسون ➢ فلبوتومی در هموکروماتوز ➢ عدم ادامه مصرف هپاتوکسین (مثل متوترکسات) در آسیب های کبدی ناشی از دارو
ساپرس التهاب کبدی	➢ استفاده از کورتیکوستروئیدها در بیماری کبدی و خود ایمن و الکلی ➢ خنثی کردن سیتوکین‌های التهابی با استفاده از آنتاگونیست‌های اختصاصی گیرنده: آنتاگونیست رسپتور اینترلوکین I (1L-1)، رسپتور فاکتور نکروز تومور α محلول – اورسودزوکسی کولیک اسید. **غیره:** ➢ پروستاگلاندین E ، کلشی‌سین و کلشی‌سئین، میلوتیلات، ترانسالست، 1L-10
تنظیم منفی سلول‌های ستاره‌ای	➢ اینترفرون گاما ➢ آنتی اکسیدان‌ها: توکوفرول، رزوراترول، کواستین، N – استیل‌سیستئین، سیلی‌مارین، OC-15161 ➢ درمان ناشی از سیتوکین: آنتاگونیست فاکتور رشد استحاله‌ای β (TGFβ) آنتاگونیست گیرنده اندوتلین فاکتور رشد کبدی ➢ گسستگی ارتباط بین ماتریکس خارج سلولی و سلول ستاره‌ای: آنالوگ ARG- GLY- ASP ➢ مهار کننده‌ها و سنتز کلاژنی: TGFβ- ریلاکسین- هالوفاگینون **غیره:** ➢ دیلینولیل فسفاتیدیل کولین، هیدروکسی- ۳- متیل گلوتاریل کونزایم آ ردوکتاز، پنتوکسی‌فیلین، HOE077، سافیرونیل، رتینوئیدها. **درمان‌های گیاهی:** ➢ sho-saiko-to (xiao-chaihu-tang)، سالویا میلتیوریزا (dan-shen)
پیشبرد اضمحلال ماتریکس	➢ تخریب ماتریکس بینابینی بیشتر از ماتریکس غشاء پایه‌ای ➢ آنتاگونیست TGFβ ، ریلاکسین
پیشبرد اپوپتوز اختصاصی سلول‌های ستاره‌ای کبد	تا کنون غیر قابل دسترسی است

در روش جدید درمان فیبروز ناشی از شیستوزومیازیس از 1L-12 به همراه آنتی‌ژن تخم کرم برای تغییر پاسخ ایمنی میزبان استفاده شده است. منطق این کار این است که از فیبروز وابسته به عفونت اولیه جلوگیری کنیم. مهار فیبروز در این نمونه‌ها همراه با جایگزینی سیتوکین‌های مربوط به سلول‌های T کمک کننده نوع ۲[1] «Th2» (که مشخصه پاسخ به شیستومامانسونی است) توسط سیتوکین‌های Th1 که اثر محافظتی بیشتری دارند می‌باشد. این حالت می‌تواند برای دیگر بیماری‌های کبد انسان وقتی که پاسخ ایمنی میزبان در فیبروژنز اثر داشته باشد مثل هپاتیت ویروسی و سیروز صفراوی اولیه و هپاتیت خودایمنی کاربرد داشته باشد.

ترکیبات قارچ تیلاویامینور[2]، OPC- 15161 می‌تواند از پرولیفراسیون و تولید هیدروکسی پرولین[3] در سلول‌های ستاره‌ای کشت داده شده موش صحرایی جلوگیری کند. در دیگر بافت‌ها، OPC- 15161 یک آنتی‌اکسیدان است و از تولید TGFβ1 که به وسیله کلاژن نوع I تحریک شده و فیبرونکتین جلوگیری می‌کند.

بر اساس توصیف‌های بالا 1L-10 یک فعالیت ضد فیبروژنی و ضد التهابی را نشان می‌دهد. همچنین برای ارزیابی موارد استفاده آن در درمان فیبروز کبدی به تحقیقات بیشتری نیازمندیم.

تنظیم منفی فعالیت سلول ستاره‌ای:

سرکوب کردن یا وارونه کردن فعالیت سلول ستاره‌ای به عنوان یک روش درمانی مورد توجه است. اینترفرون‌ها فعالیت آنتی فیبروتیکی دارند که می‌تواند به تنظیم منفی فعالیت سلول ستاره ای مربوط باشد. از اینترفرون α در درمان هپاتیت ویروسی استفاده شایانی شده است.

---

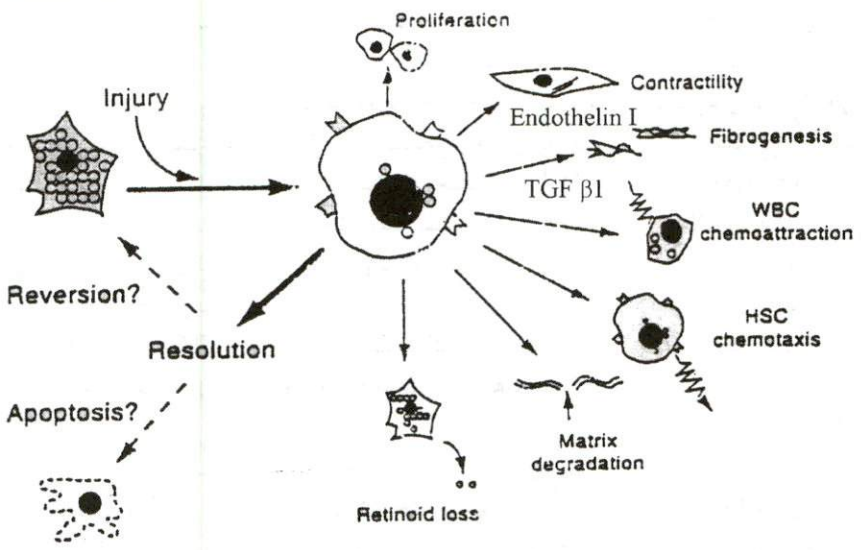
[1] - T halper 2

[2] - Thielavia minor

[3] - hydroxy proline

تأثیر آنتی فیبروتیک آن در ابتدا انعکاسی از خاصیت ضد ویروسی می‌باشد که منجر به کاهش التهاب می‌شود ولی تأثیر مستقیم آن روی سلول‌های ستاره‌ای هم محتمل است. در حقیقت داده‌های اولیه نشانگر یک اثر آنتی‌فیبروتیک هستند، که حتی در بیماران با HCV که ویروس به طور کامل از بدنشان پاک نشده است دیده می‌شود. در مقایسه با عدم اطمینانی که در مورد IFN-α داریم و به اثبات نرسیده است، در مورد IFN-γ ثابت شده است که اثرات بازدارنده روی فعالیت سلول ستاره‌ای کبد دارد. در سلول‌های ستاره‌ای کبدی کشت داده شده IFN-γ تولید mRNA مربوط به کلاژن تیپ I و IV و همچنین فیبرونکتین را کاهش می‌دهد. در نمونه بدن حیوانات زنده هم مشاهده می‌شود که IFN-α از پرولیفراسیون سلول ستاره‌ای جلوگیری می‌کند و سطوح mRNA مربوط به کلاژن I را کاهش می‌دهد و در ضمن میزان اکتین عضله صاف را هم می‌کاهد. در موش‌های ترانس ژنیک با تولید IFN-γ ، هپاتیت فعال مزمن بدون فیبروز مشخص را می‌توان ایجاد کرد. مانع اصلی که استفاده بالینی از آن را محدود می‌سازد سمیت آن و تحمل کم آن توسط بیماران است.

تصویر ۱:



فعال شدن سلول ستاره‌ای (HSP)، خصوصیاتش در آسیب کبدی و سرنوشت آن در پی برطرف شدن آسیب کبدی: به دنبال آسیب کبدی سلول‌های ستاره‌ای کبد فعال می‌شوند و از سلول‌های غیر فعال مملو از ویتامین A، تبدیل به میومنپروبلاست‌هایی که دارای قدرت انقباضی فیبروژنیک و پرولیفراتیو هستند می‌شوند. مهمترین تغییرات منوستیکی بعد از این فعال شدن عبارتند از پرولیفراسیون، کسب خاصیت انقباضی، فیبروژنز، حذف شیمیایی گلبول‌های سفید، کموتاکسی، کاهش رتینوئید. سرنوشت سلول‌های ستاره‌ایِ فعال بعد از التیام آسیب کبدی هنوز نامشخص است ولی احتمالاً با برگشت به حالت کمون و یا نابودی انتخابی توسط اپوپتوزیس همراه می‌شود.

آنتی اکسیدان‌ها:

کاستن تنش (استرس) اکسیداتیو، یک محرک با اهمیت برای فعالیت و راهی نسبتاً عملی برای ایجاد مداخله در این بین است. آنتی اکسیدان‌ها مثل ویتامین E ، در برخی تحقیقات تجربی بر روی فیبروز (اما نه در همه آنها) فیبروژنز را متوقف می‌سازند و در حال حاضر هم آزمایش‌هایی در این زمینه روی انسان در حال انجام است. مطالعات اخیر اثر بازدارنده روی سلول ستاره‌ای را توسط resveratrol ، quercetin ، و N-acetylcysteine ثابت کرده است. همان طور که در پائین شرح خواهیم داد خواص آنتی فیبروتیک ترکیبات فلاونوئید[1] بیشتر بر اساس خواص آنتی‌اکسیداتیو آن‌ها می‌باشد.

Silymarin یکی از اجزاء طبیعی نوعی گیاه خاردار به نام milk thistle است که در آسیب تجربی کبدی فعالیت آنتی فیبروتیک نویدبخشی را از خود نشان داده است. از نظر ساختاری این ماده به گروه ترکیبات فلاونوئید تعلق دارد که سایر اعضای این گروه عبارتند از: baicalein، baicalin و quercetin. این فلاونوئیدها به علت خواص آنتی‌فیبروتیک‌شان توجه زیادی را به خود معطوف داشته‌اند. Silymarin در فیبروز ثانویه صفراوی موش‌های صحرایی میزان تجمع کلاژن را تا ۳۰٪ کاهش داده است. این ماده به صورت یک آنتی‌اکسیدانت عمل می‌کند و با محافظت و بازدارندگی عملکرد سلول کوپفر ۲ می‌تواند آسیب کبدی را کاهش دهد. در تحقیقاتی که روی انسان انجام گرفته است گزارش شده که در سیروز الکلی در مقایسه با گروه کنترل درمان نشده، طول عمر گروه تحت درمان مختصری بهبود داشته است. هنوز هم مطالعات بالینی بیشتری در این زمینه باید انجام پذیرد.

درمان از طریق سیتوکین:

تعدیل فعالیت سیتوکین یک روش اختصاصی و نسبتاً عملی است. راه‌های درمانی شامل: آنتاگونیست‌های گیرنده‌ها و آنتی بادی‌های

[1] - ترکیبات فلاونوئید = glavonoid compounds

سیتوکین، جلوگیری از تولید یا فعالیت سیتوکین‌ها و استفاده از سیتوکین یا پروتئین‌های تسریع کنندهٔ روند تحلیل ماتریکس خارج سلولی هستند.

در حال حاضر آنتاگونیست‌های فاکتور رشد استحاله‌ای β (TGFA) تحت بررسی دقیق هستند، زیرا خنثی کردن این سیتوکین فیبروژنیک اصلی می‌تواند به گونه‌ای مؤثر باعث تنظیم منفی (فروتنظیمی[1]) تولید ماتریکس شود. آنتاگونیست‌های TGFβی متعددی در حال تولید و آزمایش هستند. از جمله رسپتور تیپ II محلول TGFβ و الیگونوکلئوتیدهای ضد دریافت (antisense). مثلاً رسپتور تیپ TGFβ II وقتی با محرکات فیبروژنیک قبلی یا بعدی توأم باشد باعث توقف فعالیت سلول ستاره‌ای و فیبروژنز می‌شود. استراتژی‌های دیگری هم برای توقف عملکرد TGFβ مورد بررسی هستند که از آن جمله‌اند: پروتئین‌های جدا شده از TGFβ از جمله decorin یا پپتیدهای مربوط به دورهٔ نهفتگی[2].

آنتاگونیست‌های رسپتور اندوتلین هم به عنوان عوامل آنتی فیبروتیک مورد آزمایش قرار گرفته‌اند و آیندهٔ درخشانی هم دارند چون این عوامل در رابطه با بیماری‌های فشار خون هم تحت آزمون‌های بالینی قرار دارند. Basentan یک آنتاگونیست گیرندهٔ آندوتلین، اثر آنتی‌فیبروتیک دارد و فعالیت سلول ستاره‌ای را در موارد فیبروز تجربی (آزمایشگاهی) کاهش می‌دهد.

در نمونه‌های حیوانات مبتلا به آسیب کبدی، فاکتور رشد کبدی مانع فیبروز در کبد می‌شود و بازسازی را تسریع می‌کند. پیش درمانی با نوعی HGF که دارای نواحی‌ای حذف شده است[3] در توقف فعالیت سلول ستاره‌ای، تنظیم منفی تولید mRNA، پروکلاژن‌ها و TGFβ1 و تحریک روند بازسازی کبد مؤثر بوده. HGF هم اثرات محافظتی قوی‌ای را علیه برخی هپاتوتوکسین‌ها از خود نشان داده است. Relayin یک پپتید مشتق طبیعی است که سنتز کلاژن را کاهش می‌دهد و شکسته‌شدن ماتریکس را - چه در آزمایشگاه و چه در بدن موجود زنده - تسریع می‌کند. تاکنون این ماده در نمونه‌های فیبروز کبدی مورد استفاده قرار نگرفته است ولی مؤثر بودن آن در بافت‌های دیگر مثل ریه گزارش شده است.

مسیرهای پیام‌رسانی داخل سلولی می‌توانند هدف‌های بالقوه با اهمیتی در موضوع آنتی‌فیبروتیک محسوب شوند. چندین ممانعت‌کنندهٔ پیامی با عملکرد در بدن (invivo) یا در سلول‌های کشت داده شده در آزمایشگاه، کشف شده که از آن جمله‌اند: γ-linoleic acid، بازدارنده‌های lipoxygenase ، simvastating ، (که یک بازدارندهٔ هیدروکسی- متیل گلوتاریل کوآنزیم A ردوکتاز است[5])، pentoxyphylline که سیگنال‌های رسپتور PDGF را متوقف می‌سازد و ترکیباتی که AMP حلقوی داخل سلولی را افزایش می‌دهند. Dilinoleylphosphatidylcholine (DLPC) یک جزء فعال از لستین اشباع نشده polyunsaturated اثرات محافظتی علیه فیبروز و سیروز در میمون‌های الکلی از خود نشان داده است که ظاهراً این اثر از طریق تثبیت غشایی انجام می‌پذیرد. مطالعهٔ دیگری نشان می‌دهد که polyenphosphatidylcoline (PPC) و یا اینگرادایان (جزء) آن DLPC ، باعث مهار پرولیفراسیون ناشی از PDGF در سلول‌های ستاره‌ای موش صحرایی می‌گردد. یک بررسی چند کانونه گسترده در حال حاضر در حال اجرا است و انتظار می‌رود نتایج آن تا ۳-۲ سال آینده روشن گردد.

دو آنتی فیبروتیک جدید و نوظهور دیگر به نام HOEO77 و Safironil (Hoechst) به عنوان عوامل آنتی فیبروتیک مورد توجه قرار گرفته‌اند. هدف اصلی آنها که به عنوان بازدارنده‌های prdyl hydroxylase برای کاهش اتصال متقاطع[6] کلاژن به کار می‌روند در کبد سالم بیشتر فعالیت سلول‌های ستاره‌ای است تا تولید کلاژن. جالب است بدانید خواص ضد فعالیت آنها در سلول‌های افراد مؤنث بیشتر از مذکر است و دلیل آن هم مشخص نمی‌باشد. این موضوع جالب توجهی است زیرا تفاوت‌های مربوط به جنسیت و پیشرفت HCV در انسان گزارش گردیده است.

Halofuginone یک مشتق quinazolinone آنتی کوکسیلان با وزن مولکولی پائین اخیراً به عنوان یک بازدارنده سنتز کلاژن تیپ I مورد مطالعه قرار گرفته است. در نمونه‌های بدن موجود زنده و آزمایشگاهی فیبروزی که انساج مختلف را تحت تأثیر قرار داده این ماده سنتز کلاژن تیپ I و ذخیره ماتریکس خارج سلولی را مهار می‌سازد. در سلول‌های مزانژیال Simian virus 40 - transformed طبیعی، میزان کمی از halofuginone (۵۰ng/ml) موجب مهار تولید کلاژن تیپ I و پرولیفراسیون سلولی می‌شود. در سیروز ناشی از dimetylnitrosamine در موش‌های صحرایی افزودن این ماده به رژیم غذایی به میزان 5mg/kg به طور مؤثری از سیروز و فیبروز کبدی جلوگیری می‌کند. بنابراین، این ترکیب می تواند کاندید خوبی برای درمان بهتر فیبروز کبدی باشد. البته در این زمینه نیاز به مطالعات بیشتری وجود دارد.

با توجه به تولید رتینوئیدها در فعالیت سلول ستاره‌ای ممکن است به نظر بیاید که افزایش رتینوئید سلولی می‌تواند فعالیت را معکوس کرده یا تنظیم منفی اعمال کند. به هر حال تاکنون مدرکی برای تأیید این نظریه به دست نیامده است و تحقیقاتی که تاکنون به عمل آمده، نشانگر این بوده است که رتینوئیدها می توانند در نمونه‌های حیوانی موجب

---

[1] down-regulate -
[2] latency -
[3] deleted form -
[4] in vitro & in vivo -

[5] hydroxy-methylglutaryl -
[6] cross-linking -

تشدید فیبروز شوند. استفاده از رتینوئیدها به عنوان درمان آنتی فیبروتیک هنوز مورد سؤال است زیرا اطلاعات ما در مورد نقش آنها در فعالیت سلول ستاره‌ای محدود است و در ضمن سمیت آنها را هم باید در نظر گرفت.

در کشورهای آسیایی مثل چین گیاهان داروئی قرن‌ها در درمان بیماری کبدی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. تحقیقات اخیر در مکانیسم‌های سلولی، چندین گیاه دارویی را روشن کرده که دارای فعالیت ضد فیبروز کبدی می باشند. در بین آنها داروی sho-saiko-to یا xiao-chaihu-tang از همه معروف‌تر است که فعالیت سلول ستاره‌ای را مهار کرده و چه در بدن موجود زنده و چه در آزمایشگاه، فیبروز را کاهش می‌دهد. استفاده از این ماده در فیبروز کبدی تجربی[1] باعث کاهش تولید کلاژن کبدی تیپ I و III و میزان هیدروکسی پرولین می‌شود. این دارو همچنین موجب کاهش تعداد سلول‌های ستاره‌ای α-actin-positive عضلهٔ صاف شده و میزان رتینوئید در کبد صدمه دیده را افزایش می‌دهد. مکانیسم آنتی‌فیبروتیک داروی sho-saiko-to ممکن است به صورت یک فعالیت آنتی‌اکسیداتیو باشد که در آن baicalin و baicalein نقش مهمی را ایفا می‌کنند. یک گیاه دارویی دیگر که مورد مطالعه قرار گرفته است saluia miltiorrhiza یا dan-shen است که در نمونه‌های حیوانی موجب توقف فیبروز و تنظیم منفی تولید mRNA مربوط به TGFβ1 ، پروکلاژن I و III می‌شود. این تحقیقات علاوه بر افزایش آگاهی علمی، ارزش بالقوه داروهای سنتی را هم نشان می‌دهد که قرن‌ها است که در بسیاری از نقاط دنیا مورد بهره‌برداری قرار گرفته‌اند. طب سنتی می‌تواند منجر به کشف راهکارهایی در درمان فیبروز کبدی گردد.

افزایش اضمحلال ماتریکس:

این استراتژی از نظر بالینی دارای اهمیت خاصی است که در بیماران مبتلا به فیبروز تثبیت شده، نیاز به جذب ماتریکس را نشان می‌دهد. با افزایش اطلاعات مربوط به اضمحلال ماتریکس در کبد روش‌های جدید درمانی ظهور می‌یابند. مثلاً جلوگیری از تنظیم مثبت TIMP 1,2 در زمان فعالیت سلول ستاره‌ای می‌تواند باعث افزایش اضمحلال ماتریکس در بدن موجود زنده (in vivo) گردد. استراتژی‌هایی هم برای افزایش فعالیت آنزیم‌های تخریب کننده ماتریکس مورد نظر می باشد. آنتاگونیست‌های فاکتور رشد استحاله‌ای β با تنظیم منفی TIMP و نیز با افزایش فعالیت خالص کلاژناز بینابینی موجب تحریک روند تخریب ماتریکس می‌گردند. Reloxin همچنین می‌تواند به صورت مستقیم باعث پیشرفت اضمحلال ماتریکس گردد.

افزایش آپوپتوز سلول‌های ستاره‌ای نظریه دیگری است که مورد بررسی است ولی هنوز عملی و قابل اجرا نیست. موانع موجود در این روش عبارتند از نیاز به سلول‌های ستاره‌ای هدف و تعیین میزان اثر آپوپتیک برای پرهیز از کاهش سلول‌های نرمال. علاوه بر آن، آگاهی ما در مورد آپوپتوز در سلول‌های ستاره‌ای روز به روز در حال افزایش است.

نمای آینده:

بر اساس پیشرفت‌های خوبی که در دهه گذشته وجود داشته، می‌توان در مورد آینده درمان آنتی‌فیبروتیک خوش‌بین بود. با این وجود چند سؤال کلیدی وجود دارد که بی جواب مانده و باید برای آنها پاسخی بیابیم:

۱- ژن‌های کلیدی که در مراحل اولیه فعالیت سلول ستاره‌ای را مهار می‌کنند کدام‌ها هستند؟ ۲- حاصل تولید سلول‌های ستاره‌ای فعال شده در حین تحلیل کبد آسیب دیده چیست؟ آیا آنها می‌توانند به حالت کمون بازگردند؟ ۳- آیا هیچ ژن خاص سلول ستاره‌ای وجود دارد که به عنوان هدف درمانی بتوانیم از آن بهره بگیریم؟ ۴- رابطه بین کاهش ویتامین A و فعالیت سلول ستاره‌ای (در صورت وجود چنین رابطه‌ای) چیست و چگونه می‌توان از آن بهره‌برداری کرد؟ روشن کردن پاسخ این سؤالات همراه با پیشرفت‌هایی در سایر زمینه‌ها مانند ژن‌درمانی و تکنولوژی دارویی جدید برای رساندن دارو به موضع مورد نظر، بی شک دست ما را در درمان بیماران مبتلا به فیبروز و بیماری مزمن کبدی بازتر خواهد کرد.

---

* - دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران – بیمارستان شریعتی
** - فلوی بخش گوارش بیمارستان شریعتی تهران

Reference:

Dan L, Scott LF "Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells: New insights and prospects for therapy" J. Gastroentrl. And Hepatol 1999;14:618-633

(۱) Timpl R. Macromolecular organization of basement memebrances. Curr. Opin. Cell Biol. Aoo6; 8: 618-24.

(۲) Gressner AM, Baxem MG. Cellular sources of noncollagenous matrix proteins: Role of fat-storing cells in fibrogensis. Semin. Liver Dis. 1990; 10: 30-46.
Gressner AM, Vachem MG. Molecular mechanisms of liver fibrogenesis: A homage to the role of activated fatstoring cells. Digestion 1995; 56: 335-46

(۳) Herbst H, Wege T, Milani S et al. Tissue inhibitor of metalloprocteinase-1 and –2 RNA expression in rat-and human liver fibrosis. Am. J. Pathol. 1997; 150: 1647-59.
Benyon RC, Iredale JP, Goddard S, Winwood PJ, Arthur MJ. Expression of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 and 2 is increased in fibrotic human liver. Gastroenterology l996; 110: 821-31.
Iredale JP, Goddard S, Murphy G, Benyon RC, Arthur MJ. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and interstitial collagenase expression in autoimmune chronic active hepatitis and activated human hepatic lipocytes. Clin. Sci. 1995; 89. 75-81.
Iredale JP Tissue inhibitors of metalloproteinases in liver fibrosis. Int. J. Biochem. Cell Biol. 1997; 29: 43-54.
Iredale JP, Benyon RC, Arthur MJ et al Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 messenger RNA expression is enhanced ralative to interstitial collagenase messenger RNA in experimental liver injury and fibrosis- Hepatology. 1996; 24: 176-84.

---

[1] - experimantal