Prospects for Antifibrotic Therapy

Schuppan D
Division of Gastroenterology and Hepatology, Harvard Medical School, Boston, USA

Corresponding Author:
Detlef Schuppan, MD, PhD, Division of Gastroenterology and Hepatology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Dana 501, 330 Brookline Ave., Boston, MA 02115, USA.
Tel: +1 6176678377
Fax: +1 6179755041
E-mail: dschuppa@bidmc.harvard.edu

ABSTRACT

Antifibrotic therapies should preferentially be targeted to the activated hepatic mesenchymal cells. Those cells resemble wound healing myofibroblasts and synthesize an excess of extracellular matrix (ECM) proteins. They derive from quiescent hepatic stellate cells (HSC) and portal/perivascular (myo-) fibroblasts (MF). Whereas various agents have been shown to inhibit HSC/MF proliferation and collagen synthesis in vitro, only few of them are effective. Established in vivo models are rat secondary biliary fibrosis (chronic cholestatic liver disease) and reversion of fibrosis after withdrawal of a hepatotoxin like thioacetamide.

The interferons (IFN-γ>α,β) have proven antiproliferative and fibrosuppressive activity on mesenchymal cells in culture. Retrospective data suggest that IFN-α therapy for hepatitis C can halt or even reverse fibrosis. This has to be confirmed by large randomized prospective studies, but an effect in biliary fibrosis is less probable. Strategies to inhibit the key profibrogenic cytokine TGF-β, e.g. by soluble decoy receptors, or molecules that are involved in TGF-β signal transduction are evolving but targeted approaches have to be used, in order to prevent unwanted side-effects.

Novel agents are being developed in the form of orally available small molecule inhibitors (peptidomimetics). These include antagonists of certain integrins (αvβ3 or αvβ6) that are involved in HSC/MF migration or TGFβ-activation, respectively, or of the endothelin A receptor that causes contraction and proliferation of activated HSC/MF.

Future studies will have to show if and how far drug combination is effective in man, combined with reasonable costs and no or irrelevant side-effects. Some agents are antioxidants like silymarin, a defined mixture of flavonoids, sho-saiko-to which contains related compounds like baicalein, glitazones, phosphodiesterase inhibitors like pentoxifylline, inhibitors of the renin-angiotensin system, halofuginone and some immunosuppressants like mycophenolate mofetil and rapamycin.

Drug targeting to the fibrogenic liver cells is now possible by use of small molecular ligands that bind to receptors which are specifically upregulated on activated HSC/MF. These ligands can be exploited as carriers for otherwise toxic drugs, antisense DNA or siRNAs directed against profibrogenic mRNAs, such as those against procollagen I or TGFβ1.

It is likely that liver fibrosis of different etiology will need different antifibrotic treatments. Quick progress in the clinical development of antifibrotic therapies can only be expected with the evolving validation of noninvasive, serological markers of fibrogenesis or fibrolysis. *Govaresh* 2004; **9**: 34-44

Keywords: Liver fibrosis, Therapeutics, Cytokines

گوارش، ۱۳۸۳؛ سال نهم: ۴۴-۳۴

چشم انداز آینده در درمانهای ضد فیبروز کبدی

پروفسور دتلف شوپان*
استاد، بخش گوارش و کبد، دانشکده پزشکی هاروارد، بوستون، ماساچوست، آمریکا
مترجم: دکتر مهدی محمدنژاد
استادیار، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی ایران

خلاصه

در پژوهشهای انجام شده در زمینه درمانهای ضد فیبروز، هدف درمان ترجیحاً بر مهار سلول‌های مزانشیمال فعال شده کبدی متمرکز است. این سلول‌ها نقشی شبیه میوفیبروبلاست‌ها در جریان ترمیم زخم دارند و مقادیر زیادی پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی (Extra Cellular matrix; ECM) تولید می‌کنند. سلول‌های ستاره‌ای شکل فعال شده از سلول‌های ستاره‌ای شکل غیرفعال و از سلول‌های میوفیبروبلاست در فضای باب و نواحی کنار رگها (پری واسکولار) منشا می‌گیرند. سیتوکین‌ها سبب ساز فعالیت سلول‌های ستاره‌ای شکل کبدی (HSC) می‌شوند. با آنکه در مطالعات آزمایشگاهی (in-vitro) مواد متعددی موجب مهار تکثیر سلول‌های HSC می‌شوند، تنها مواد معدودی درمطالعات حیوانی و انسانی در داخل بدن موجود زنده (in-vivo) موجب مهار سلول‌های HSC و مهار سنتز کلاژن می‌شوند. در مدل‌های حیوانی پس از رفع انسداد صفراوی، فیبروز ثانویه صفراوی در موشها (rats) برطرف می‌شود و همین‌طور پس از قطع تزریق توکسینی به نام تیواستامید (thioacetamide) فیبروز کبدی رو به برطرف شدن می‌گذارد.

در محیط کشت سلولی، اثرات ضدفیبروزی اینترفرون‌ها اثبات شده است. اثرات ضد فیبروزی با اینترفرون گاما بیش از اینترفرون‌های آلفا و بتا دیده شده است، ولی اثر اینترفرون در فیبروز صفراوی کمتر محتمل است. استراتژی‌های درمانی برای مهار سیتوکین‌های کلیدی تولیدکننده فیبروز مثل فاکتور تغییردهنده رشد بتا (TGF β) در حال پیشرفت هستند، ولی باید متوجه بود که درمانهای مربوط به‌صورت اختصاصی علیه TGF β موجود بر روی سلول‌های فعال شده HSC اعمال شوند، تا از عوارض جانبی این درمانها کاسته شود.

مواد جدیدی به‌صورت ملکول‌های مهارکننده خوراکی (peptidomimemtic) در حال تولید هستند. این مواد شامل آنتاگونیست‌های برخی اینتگرین‌ها (Integrins) مانند اینتگرین αVβ3 و αVβ6 و آنتاگونیست‌های گیرنده اندوتلین A هستند. شایان ذکر است اینتگرین αVβ3 موجب مهاجرت سلول‌های HSC و اینتگرین αVβ6 موجب فعالیت TGF β می‌شوند. همچنین اندوتلین A موجب انقباض و تکثیر سلول‌های HSC فعال شده می‌شود.

در مطالعات آینده لازم است اثرات دقیق و ضد فیبروز داروهای دیگر در انسان بررسی شوند. داروی ایده‌آل در این زمینه دارویی است که قیمت مناسب داشته، و عوارض جانبی قابل توجهی نداشته باشد؛ زیرا به نظر می‌رسد درمانهای ضد فیبروز در افراد دارای فیبروز کبدی باید به مدت طولانی اعمال شوند. از جمله این داروها، سیلیمارین (silymarin)، sho-saiko-to (که حاوی Baicalein است)، گلیتازون‌ها (glitazons)، مهارکننده‌های فسفودی‌استراز مانند پنتوکسی-فیلین، مهارکننده‌های سیستم رنین-آنژیوتانسین، هالوفوجینون (halofuginone) و نیز برخی داروهای سرکوبگر ایمنی مانند مایکوفنولات موفتیل (mycophenolate mofetil) و راپامایسین را می‌توان نام برد.

امروزه داروهای جدیدی در حال بررسی‌اند که به‌صورت لیگاندهای ملکولی کوچکی هستند که به گیرنده‌هایی متصل می‌شوند که در سلول‌های HSC فعال شده بروز پیدا می‌کنند. می‌توان این لیگاندها را به عنوان حاملی برای انتقال داروهایی به کار برد که علیه mRNA فاکتورهای تولید کننده فیبروز (مثل پروکلاژن I و TGF β1) فعالیت می‌کنند.

احتمالاً فیبروزکبدی ناشی از اتیولوژی‌های مختلف نیاز به درمانهای ضد فیبروز متفاوتی دارد. جهت پیشرفت سریع تحقیقات در درمانهای ضد فیبروز در بیماران مبتلا، لازم است مارکرهای غیر تهاجمی و سرولوژیک دقیقی برای فیبروژنز (تولید فیبروز) و فیبرولیز کبدی (تخریب فیبروز) کشف شوند. *گوارش*، ۱۳۸۳؛ سال نهم: ۴۴-۳۴

واژه‌های کلیدی: فیبروز کبدی، درمان، سیتوکین‌ها

* *نویسنده مسئول: پروفسور دتلف شوپان- آمریکا، ماساچوست، بوستون، دانشکده پزشکی هاروارد، بخش گوارش و کبد*
تلفن: ۶۱۷۶۶۷۸۳۷۷ ۱+ نمابر: ۶۱۷۹۷۵۵۰۴۱ ۱+
E-mail: dschuppa@bidmc.harvard.edu
این مقاله به‌طور اختصاصی برای مجله گوارش نگاشته شده است. به متن مربوط به معرفی نویسنده در انتهای مقاله مراجعه کنید.

مکانیسم‌های فیبروژنز کبدی

بیماریهای مزمن کبدی اکثراً منجر به فیبروز و در نهایت سیروز کبدی می‌شوند که حتی با وجود مصرف داروهای سرکوبگر ایمنی و داروهای ضد ویروسی، اغلب منجر به اختلال در کارکرد کبد می‌شوند.

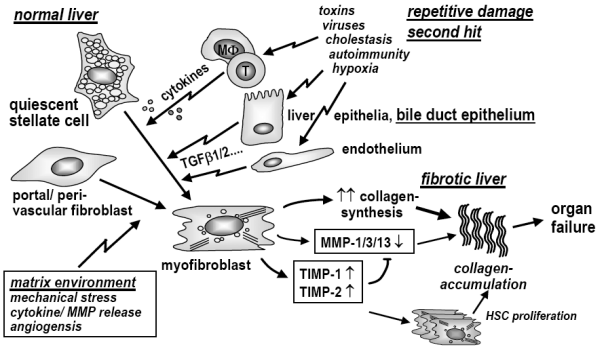
فیبروز ناشی از تجمع زیاد ماتریکس خارج سلولی است. کلاژن‌ها از مهمترین اهداف برای تحقیقات فیبروز محسوب می‌شوند، زیرا کلاژن‌ها اصلیترین پروتئین‌ها در ماتریکس خارج سلولی هستند؛ و از بین رفتن کلاژن‌ها (پروتئولیز) توسط پروتئازهای اختصاصی یکی از اساسیترین مراحل در برطرف شدن فیبروز کبدی است. کلاژن‌های تیپ I و III که به شکل رشته‌ای (fibril forming) و کلاژن تیپ IV که به‌صورت ورقه‌ای (sheath forming) هستند، اصلیترین اجزای تشکیل‌دهنده ماتریکس خارج سلولی در کبد را تشکیل می‌دهند. در سیروز کبدی، این پروتئین‌ها تا ده برابر افزایش پیدا می‌کنند[۱]. تعدادی از محرکهای گزندرسان به کبد (مانند توکسین‌ها، ویروس‌ها، استاز صفراوی یا هیپوکسی) می‌توانند عامل شروع کننده فیبروژنز باشند. این عوامل یا مستقیماً سلول‌های مزانشیمال کبدی را تحریک می‌کنند و یا اینکه از طریق تحریک تولید سیتوکین‌های پروفیبروژنیک، منجر به ساخت مقادیر زیادی از ماتریکس خارج سلولی توسط سلول‌های مزانشیمال کبدی می‌شوند[۱-۳].

در فاز حاد بیماری کبدی همزمان با فیبروژنز، از بین رفتن فیبروز کبدی (فیبرولیز) نیز رخ می‌دهد. مهمترین عوامل فیبرولیز، آنزیم‌های ماتریکس متالوپروتیئناز MMPs[1] هستند. MMP های تیپ ۱، ۲، ۳، ۸، ۹، ۱۲، ۱۳ و ۱۴ در کبد انسانی یافت شده‌اند[۴].

درصورتی‌که آسیب کبدی به‌صورت مکرر و با شدت کافی رخ دهد، فیبروژنز بر فیبرولیز غلبه پیدا می‌کند و در نتیجه مقادیر زیاد ماتریکس خارج سلولی ساخته و در کبد جایگزین می‌شود و فیبروز کبدی را ایجاد می‌کند. در هنگام فیبروژنز ساخت ماتریکس خارج سلولی زیاد شده، ساخت و فعالیت MMP کم می‌شود و مهارکننده‌های فیزیولوژیک MMP (مانند، TIMPs[2]) افزایش می‌یابد. از بین چهار TIMP شناخته شده، تیپ یک TIMP (TIMP-1) مهمترین آنها محسوب می‌شود[۴]. البته افزایش بعضی از MMP ها مثل MMP-2 ممکن است گزندرسان باشد. بنابراین فعالیت زیاد MMP ها در محل و زمان نامناسب ممکن است منجر به از بین رفتن ماتریکس‌های خارج سلولی طبیعی کبد مانند غشای پایه شود، در نتیجه ساختمان طبیعی کبد به هم خورده، به دنبال آن فیبروز کبدی افزایش می‌یابد. کلاژن‌ها، MMPها و TIMPها عمدتاً توسط سلول‌های میوفیبروبلاست (MF) تولید می‌شوند. میوفیبروبلاست‌ها یا از سلول‌های ستاره‌ای شکل (HSC) یا از فیبروبلاست‌های فعال شده منشا می‌گیرند[۵و۶] (شکل ۱).

ماکروفاژهای فعال شده کبدی مثل سلول‌های کوپفر، اپیتلیوم مجاری صفراوی داخل کبدی، سایر سلول‌های تک‌هسته‌ای التهابی و

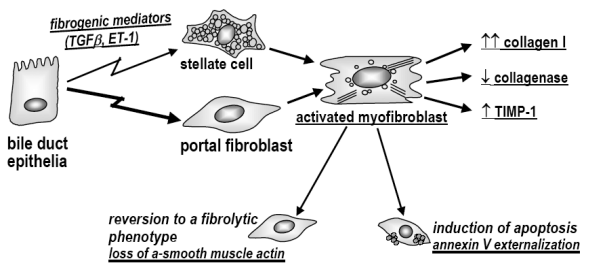
1. Matrix Metalloproteinase
2. Tissue Inhibitors of Metallaproteinases



شکل ۱: مکانیسم‌های دخیل در شروع و ادامه فیبروژنز

با آسیب مزمن و مداوم بر روی هپاتوسیتها یا اپیتلیوم مجاری صفراوی، سلول‌های ستاره‌ای شکل غیر فعال و طبیعی کبدی و فیبروبلاست‌ها فعال می‌شوند و تبدیل به میوفیبروبلاست می‌گردند. این میوفیبروبلاست‌ها مقادیر زیادی کلاژن تولید می‌کنند، ماتریکس متالوپروتئین‌ها (MMPs) را کاهش می‌دهند، و موجب افزایش بروز مهار کننده‌های MMP موسوم به TIMP-1 و TIMP-2 می‌شوند. از سوی دیگر، خود TIMP-1 موجب تحریک تولید میوفیبروبلاست‌ها می‌شود و جلوی آپوپتوز آنها را می‌گیرد.

خود میوفیبروبلاست‌ها منابع تولید سیتوکین‌های محرک فیبروز کبدی هستند. این سیتوکین‌ها سلول‌های HSC و فیبروبلاست‌ها را تحریک می‌کنند و منجر به تبدیل سلول‌ها به میوفیبروبلاست‌ها می‌شوند. فاکتور تغییردهنده رشد β_1 ($TGF\ \beta_1$)[3] یک سیتوکین مهم تحریک کننده فیبروز کبدی است. این سیتوکین در جریان التهاب کبدی و رژنراسیون بافتی و فیبروژنز در کبد تولید و ترشح می‌شود. $TGF\ \beta_1$ علاوه بر اثرات سرکوبگر ایمنی و اثرات ضد پرولیفراتیو، منجر به تولید و جایگزینی ماتریکس خارج سلولی در کبد می‌شود[۶-۸]. بنابراین $TGF\ \beta_1$، سلول‌های HSC فعال شده، و میوفیبروبلاست‌ها از اهداف مهم درمانی در درمانهای ضد فیبروز کبدی محسوب می‌شوند (شکل ۲).



شکل ۲: اهداف درمانی در درمانهای ضد فیبروز کبدی

اهداف اصلی درمان با خطی که زیر آنها کشیده شده مشخص شده‌اند.

3. Transforming Grouth Factor β_1

پسرفت‌پذیری فیبروز کبدی

در مطالعات تجربی، به وضوح مشخص شده است که فیبروز کبدی و حتی سیروز می‌تواند پسرفت پیدا کند.

به‌عنوان مثال، رفع انسداد صفراوی با آناستوموز Roux-en-Y یا رفع سموم کبدی (هپاتوتوکسین‌ها) منجر به پسرفت فیبروز کبدی می‌شود[۹،۱۰]. در مطالعات متعددی در سالهای اخیر پسرفت فیبروز کبدی در انسان شرح داده شده است. به‌عنوان مثال، برقراری آناستوموز طبیعی روده پس از آسیب کبدی ناشی از بای‌پس ژژونوایلئال، موجب پسرفت فیبروز کبدی شده است[۱۱]. همچنین پسرفت‌پذیری فیبروز پس از رفع انسداد صفراوی[۱۲]، درمان هپاتیت خود ایمن[۱۳]، درمان هپاتیت B با لامی‌وودین[۱۴] و درمان هپاتیت C با اینترفرون (با یا بدون ریباویرین)[۱۵،۱۶] گزارش شده است. از آنجا که این یافته‌ها از مطالعات کوچک یا مطالعات گذشته‌نگر به دست آمده است، احتمال اشتباه در نمونه‌گیری (sampling error) یکی از ایراداتی است که به این مطالعات وارد است. این احتمال حتی در نمونه‌های بیوپسی با مقادیر کافی (با طول بیش از ۱/۵ سانتی‌متر و حاوی بیش از ۸ فضای باب) نیز مطرح است[۱۷-۱۹].

استعداد ژنتیکی نسبت به فیبروز کبدی

درمان ضد فیبروزی بیشتر برای بیمارانی در نظر گرفته می‌شود که علت زمینه‌ای بیماری کبد قابل درمان نیست، یا اینکه فیبروز کبدی پیشرفته بوده، بیمار در معرض پیشرفت بیشتر فیبروز کبدی قرار داشته باشد. بنابراین یافتن عوامل ژنتیکی یا محیطی که بیمار را در معرض خطر پیشرفت سریع به سمت سیروز کبدی قرار می‌دهند، اهمیت زیادی دارد. در این راستا پلی‌مرفیسم‌های ژنتیکی متعددی که موجب پیشرفت فیبروز کبدی می‌شوند کشف شده‌اند. پلی-مرفیسم ژن‌های کد کننده سیتوکسین‌ها و گیرنده‌های آنها [۲۰-۲۳]، و همچنین پلی‌مرفیسم ژن‌های کد کننده ملکول‌های مؤثر در فیبروژنز و فیبرولیز[۲۴]، انعقاد[۲۵]، عرضه آنتی‌ژن[۲۶]، جذب آهن[۲۷]، و متابولیسم اکسیداتیو و ضد اکسیداتیو[۲۸] در پیشرفت فیبروز کبدی شناخته شده‌اند (جدول ۱). این پلی‌مرفیسم‌های ژنی زمینه مساعدی را فراهم می‌کنند تا عوامل محیطی مؤثر در فیبروز کبدی (مثل مصرف الکل، چاقی و سن بالا) موجب پیشرفت سریعتر فیبروز کبدی شوند.

کشف داروهای ضد فیبروز کبدی

یک مانع مهم در راه کشف و تولید داروهای ضد فیبروز اینست که فیبروز کبدی در انسان با سرعت کم در طی سالها یا حتی چند دهه

Genetic predisposition for hepatic fibrosis

- **gender (protection by high dose oestrogens)**
- **pro/ antioxidative enzyme polymorphisms (MnSOD, GSTP1, CYP2D6), e.g., in haemochromatosis**
- **immune system (profibrogenic Th2 vs. Th1 response)**
- **single nucleotide-polymorphisms (IL-1β, IF-γ, MCP-1, TNF-α, Factor V Leiden, MMP-3, TGFβ1, DQB1*0503)**
- **genetically determined comorbidities: HFE mutations, metabolic syndrome (NASH).....**
- **regulation of regeneration and apoptosis**

جدول ۱: استعداد ژنتیکی نسبت به فیبروز کبدی

اختصارات: **CYP2D6**: سیتوکروم P450 2D6، **GSTP1**: گلوتاتیون S ترانسفراز P1، **MnSOD**: منگنز سوپراکسید دیسموتاز، **NASH**: استئاتوهپاتیت غیرالکلی

پیشرفت می‌کند. از سالهای دور، انجام بیوپسی‌های کبدی مکرر جهت ارزیابی درجه فیبروز، به‌عنوان روش استاندارد برای ارزیابی پیشرفت فیبروز کبدی به کار می‌رفته است. ولی باید در نظر داشت که احتمال اشتباه در نمونه‌گیری (sampling error) در این روش وجود دارد[۱۷-۱۹]. بنابراین مطالعات بزرگ آینده‌نگر انسانی جهت ارزیابی طیف وسیعی از داروهای ضد فیبروز کاری بسیار مشکل یا غیر ممکن است.

اولین یافته‌های مطرح کننده مفید بودن یک دارو از مطالعات تجربی in-vitro و در محیطهای کشت معمولی به دست می‌آید. یک داروی مطلوب باید موجب آپوپتوز یا مهار تکثیر سلول‌های میوفیبروبلاست در محیط کشت سلولی شود و یا تولید کلاژن را در این سلول‌ها مهار کند.

در مرحله بعد، مؤثر بودن و بی‌ضرر بودن دارو باید در مدل‌های حیوانی و به اصطلاح در داخل بدن موجود زنده (in-vivo) مورد ارزیابی قرار گیرد. مطالعات حیوانی در موشها ارجح است، زیرا می‌توان به‌طور تجربی فیبروز قابل توجه کبدی را در عرض ۳ تا ۱۲ هفته ایجاد کرد و همچنین میزان کل کلاژن کبدی که استاندارد طلایی برای میزان فیبروز کبدی است، را می‌توان در نمونه‌های بافتی با روشهای بیوشیمیایی تعیین کرد. در مدل‌های حیوانی باید تعداد لازم نمونه (حدود ۱۰ تا ۲۰ موش) مورد آزمایش قرار گیرند؛ و باید مراقب بود نکروز قابل توجه کبدی در حین مطالعه ایجاد نگردد، زیرا در صورت بروز نکروز و التهاب شدید کبدی (به‌عنوان مثال به دنبال مصرف تتراکلرید کربن یا دی متیل نیتروزآمین)، ممکن است داروهای ضدالتهاب یا ضد نکروز مانع از بروز نکروز و کلاپس کبدی شوند، بدون اینکه اثرات واقعی ضد فیبروز داشته باشند. در نتیجه در

مدل‌های حیوانی لازم است فیبروز کبدی به تدریج و به صورت مزمن ایجاد شود، بدون اینکه التهاب و نکروز قابل توجهی ایجاد گردد. به عنوان مثال، سیروز صفراوی به دنبال بستن مجاری صفراوی یا حذف ژن MDR2 ، مدل خوبی برای فیبروز کبدی است. همچنین مدل‌های حیوانی با فیبروز قابل توجه در نواحی اطراف سینوزوئید (perisinusoidal fibrosis) را می‌توان مدلی برای مطالعه دانست. این مدل‌ها را می‌توان توسط تتراکلرید (tetrachloride) یا تیواستامید (thioacetamide) ایجاد کرد. بسیاری از مطالعات تجربی که اثر داروهای ضد فیبروز را بررسی کرده‌اند شرایط ذکر شده در بالا را رعایت نکرده‌اند. داروهایی که در ادامه ذکر می‌شوند بیشتر مربوط به مطالعاتی هستند که شرایط مذکور را رعایت کرده باشند. نکته مهم دیگر اینست که داروهای موثر ضد فیبروز باید قادر باشند در درازمدت افزایش فشار ورید باب را کاهش دهند، و سبب‌ساز بهبود کارکرد کبدی شوند. اهداف درمانی در داروهای ضد فیبروز در شکل ۲ نشان داده شده‌اند.

استراتژی‌های فارماکولوژیک برای مهار فیبروز کبدی

سیتوکین‌های ضد فیبروز

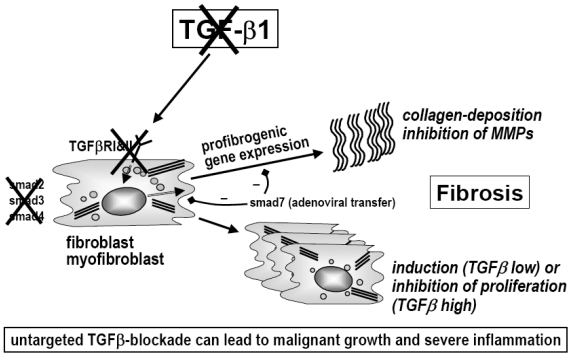
مطالعات گذشته‌نگر و یک مطالعه کوچک آینده‌نگر در مبتلایان به هپاتیت مزمن C، پیشنهاد می‌کنند که درمان با اینترفرون آلفا ممکن است جلوی پیشرفت فیبروز کبدی را بگیرد. این نکته حتی در بیمارانی دیده شده که پاسخ ویرولوژیک به اینترفرون آلفا نداده‌اند[۱۴،۱۵]. در مطالعات آزمایشگاهی in-vitro اینترفرون گاما اثرات ضد فیبروز بهتری از اینترفرون آلفا بر سلول‌های میوفیبربلاست داشته است، هرچند در یک مطالعه بالینی اینترفرون گاما (AEGIS) تأثیری بر پسرفت فیبروز کبدی نداشته است. اثرات اینترفرون آلفا به دوز دارو وابسته است و بیشترین اثرات ضد فیبروزی این دارو در بیمارانی دیده شده است که پاسخ مداوم ویرولوژیک (منفی شدن HCV RNA شش ماه پس از قطع دارو) به درمان داده‌اند. اثرات ضد فیبروزی اینترفرون آلفا در بیمارانی که عود پس از قطع درمان داشته‌اند (relapsers) در حد متوسط و در بیمارانی که اصلاً پاسخ به درمان نداده‌اند (non-responders) در حد کم بوده است.

با استفاده از داروی لامی‌وودین (و اخیراً داروی آدفوویر) اثرات ضد فیبروزی مشابهی در مبتلایان به هپاتیت مزمن B مشاهده شده است[۱۴]، در حال حاضر چندین مطالعه بزرگ در مبتلایان به هپاتیت مزمن C که به درمان ضد ویروسی جواب نداده‌اند در حال انجام است. در این مطالعات اثرات ضد فیبروزی اینترفرون آلفا با یا بدون کلشی‌سین و اینترفرون آلفا با یا بدون سیلیمارین در حال بررسی است (مطالعات HALT-C، EPIC-3، COPILOT، PROFI-C) که نتایج این مطالعات در طول چند سال آینده مشخص خواهد شد. در حال حاضر هنوز معلوم نیست که آیا اثرات ضد فیبروز اینترفرون آلفا در مقایسه با قیمت بالا و عوارض این دارو، به صرفه هست یا نه.

آنتاگونیست‌های سیتوکین‌های فیبروژنیک

$TGF\beta_1$ قویترین سیتوکین تولید کننده فیبروز (fibrogenic cytokine) است، و به نظر می‌رسد مهار این سیتوکین اثرات سودمندی داشته باشد[۲،۵-۸].

گیرنده تله‌ای $TGF\beta_1$ محلول[4] که پیامهای TGFβ1 را مهار می‌کند، توسط محققین ساخته شده و این گیرنده در مطالعات in-vitro و in-vivo تا حدودی اثرات ضد فیبروز داشته است[۲۹-۳۳] (شکل ۳).

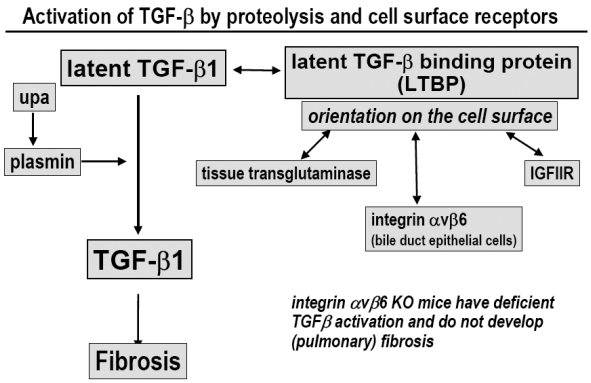


شکل ۳: استراتژی‌های مهار کننده TGF β1 جهت مهار فیبروژنز کبدی
استراتژی‌ها جهت خنثی کردن اثر TGF β1 (با مهار گیرنده‌های TβRI یا TβRII)، و یا مهار پیامهای ناشی از TGF β1 (با مهار smad2، smad3 و smad4) به کار می‌روند. انتقال ژن smad7 که اثر فیدبک منفی بر روی TGF β1 دارد در مطالعات in-vivo مؤثر بوده است. ولی باید مراقب بود تا درمانهای ضد TGF β فقط بر روی سلول‌های تولید کننده فیبروز متمرکز شوند، زیرا TGF β یک مهار کننده سلول‌های لنفوسیتی T کمکی است و همچنین موجب تمایز سلول‌های اپیتلیال می‌شود.

لازم است در مطالعات بعدی این مواد به گونه‌ای تولید شوند که به‌طور اختصاصی بر روی سلول‌های فعال شده HSC تأثیر بگذارند. زیرا گیرنده‌های TGF β در اکثر سلول‌های بدن یافت می‌شوند و مهار سیستمیک این گیرنده تا حدی که بتواند جلوی فیبروژنز کبدی را بگیرد، می‌تواند سبب‌ساز بروز بیماریهای خودایمن شود و همچنین در تمایز سلولی اختلال ایجاد کند. مهار $TGF\ \beta_1$ و $TGF\ \beta_2$ ممکن است در آینده به‌عنوان یک درمان اختصاصی در فیبروز صفراوی به کار رود، زیرا پیش‌سازهای TGF β (Latent TGF β) بر روی اکثر سلول‌های اپیتلیال در حال تکثیر یافت شده‌اند[۳۳]. گیرنده‌های

4. soluble TGF β1 decoy receptor

اینتگرین بر روی سلول‌های اپیتلیال که integrin αVβ6 نامیده می‌شوند برای فعالیت پروتئولیتیک latent TGF β ضروری هستند (شکل ۴) و موشهایی که فاقد این اینتگرین‌اند مقاومت زیادی در برابر بروز فیبروز ریوی از خود نشان می‌دهند[۳۴،۳۵]. فعال شدن و تکثیر سلول‌های اپیتلیال مجاری صفراوی یافته شایعی در فیبروز صفراوی است و در مدل‌های فیبروز ثانویه صفراوی در موشها تظاهر integrin αVβ6 چهارصد بار بیشتر می‌شود (Patsenker و همکاران، مطالعه منتشر نشده). یافته‌های مقدماتی ما نشان می‌دهد که در مدل‌های فیبروز ثانویه صفراوی در موشها، آنتاگونیست خوراکی integrin αVβ6 تقریباً به‌طور کامل از تشکیل فیبروز اطراف فضای باب جلوگیری می‌کند (Patsenker و همکاران، مطالعه منتشر نشده).



شکل ۴: فعال شدن latent TGF β و نقش فعال کننده‌های سطح سلولی

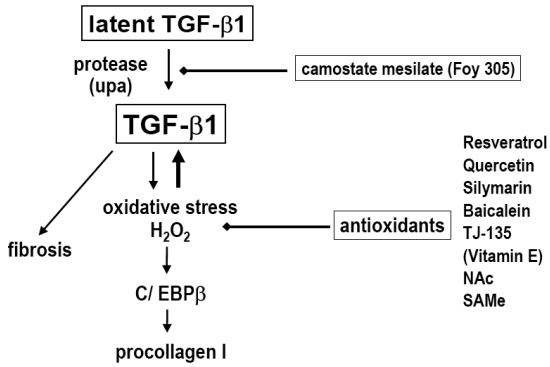
بروز و تظاهر فعال کننده‌های سطح سلولی مانند integrin αvβ6 در فیبروز صفراوی افزایش می‌یابد، و مهار این اینتگرین‌ها می‌تواند یک درمان ضد فیبروزی اختصاصی در فیبروزهای صفراوی باشد. در این شکل Upa مخفف Urokinase plasminogen activator و IGFIIR مخفف Insulin like Growth Factor II Receptor می‌باشد.

تحریک فیبرولیز

اکثر داروهای مورد مطالعه بیشتر از تولید فیبروز کبدی ممانعت می‌کنند. به این ترتیب ساخت داروهایی که موجب فیبرولیز شده و فیبروز کبدی را از بین ببرند می‌تواند اثرات تکمیلی در درمانهای ضد فیبروز داشته باشد. در این زمینه، دو مطالعه جدید در موشها نشان داده‌اند که انتقال ژن MMP-1 و MMP-8 توسط آدنوویروس‌ها (adenoviral gene transfer) می‌تواند موجب بهبود فیبروز کبدی شود، زیرا MMP-1 و MMP-8 موجب از بین رفتن کلاژن‌های فیبریلی تیپ I و III می‌شوند[۳۶،۳۷].

سایر داروهای ضد فیبروز و درمانهای چند دارویی

داروهای گیاهی: در این داروهای گیاهی مواد آنتی‌اکسیدان قوی مانند پلی‌فنل‌ها (polyphenols) و فلاونوئیدها (flavonoids) وجود دارد. فشارهای اکسیداتیو داخل سلولی از عوامل مؤثر در ایجاد فیبروز کبدی هستند. به‌عنوان مثال، رادیکال‌های پراکسید موجب نسخه‌برداری (transcription) پروکلاژن I و TGF-β می‌شوند[۳۸-۳۹]. از این رو منطقی است آنتی‌اکسیدان‌هایی که تمایل بیشتری به کبد دارند به عنوان درمانهای ضد فیبروز کبدی مورد بررسی قرار گیرند (شکل ۵).



شکل ۵: TGF β1، استرس‌های اکسیداتیو و آنتی‌اکسیدان‌ها

استرس‌های اکسیداتیو و ایجاد پراکسید هیدروژن موجب فعالیت مسیر TGF β1 می‌شود، و TGF β1 نیز موجب تشدید تولید پراکسید هیدروژن می‌شود. از این رو، آنتی‌اکسیدان‌های خاصی اثرات مختصر ضد فیبروز را نشان می‌دهند. آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند ویتامین E که بیشتر در خارج سلول اثر می‌کنند سودمندی کمتری دارند. در مطالعات in-vitro یک مهارکننده پروتئاز موسوم به camostate mesilate می‌تواند جلوی تبدیل فرم غیرفعال latent TGF β به فرم فعال آن را بگیرد.

سیلیمارین (sylimarin) که از بوته گل مریم مشتق می‌شود حاوی سه نوع فلاونوئید است. سیلیبینین (silibinin) ماده متشکله ۶۰٪ از عصاره خشک شده سیلیمارین را تشکیل می‌دهد. در مطالعات in-vitro مشاهده شده است که سیلیبینین موجب تحریک تولید RNA در هپاتوسیت‌ها می‌شود، و به‌عنوان یک بنیان رفتگر (radical scavenger) عمل می‌کند و مانع تکثیر سلول‌های HSC و مانع تولید کلاژن می‌شود. در مطالعات داخل بدن موجود زنده (in-vivo)، سیلیمارین موجب کاهش تجمع کلاژن در مدل‌های حیوانی فیبروز صفراوی ثانویه در موشها می‌شود. در این مدل حیوانی فیبروز صفراوی ثانویه موجب ۱۰ تا ۱۲ بار افزایش تجمع کلاژن پس از ۶ هفته می‌گردد؛ و شروع سیلیمارین حتی در مراحل پیشرفته بیماری موجب ۳۰ تا ۴۰٪ کاهش در کلاژن تجمع یافته می‌شود[۴۰]. داروی دیگر، یک داروی گیاهی سنتی چینی و ژاپنی با نام sho-saiko-to است، که آلکالوئید موجود در آن با نام بایکالئین (baicalein) ساختمان شیمیایی مشابه سیلیبینین دارد و دارای اثرات بنیانهای جاروکننده یا رفتگر radical scavenger می‌باشد. این ماده دارای خواص ضد فیبروز کبدی در HSC های فعال شده است و در مدل‌های حیوانی

موش نیز اثرات ضد فیبروز آن نشان داده شده است[۴۱]. هالوفوجینون (halofuginone) یک آلکالوئید نیمه صناعی است که از گیاه ضد مالاریای dichroa febrifuga به دست می‌آید و این ماده در مدل‌های فیبروز کبدی موش ناشی از تیواستامید (thioacetamide) موجب پسرفت فیبروز کبدی شده است[۴۲]. نکته جالب اینکه، هالوفوجینون قویترین محرک شناخته‌شده متالوپروتئینازهایی مانند MMP-3 و MMP-13 در مطالعات in-vitro بوده است (مطالعه منتشر نشده Popov و همکاران).

تعدیل کننده‌های پیامهای تولید کننده فیبروز (Modulators of fibrogenic signal transduction): در مطالعات In-vitro پنتوکسی‌فیلین (pentoxifylline) که یک مهار کننده فسفودی‌استراز و آنتاگونیست سیتوکین است موجب مهار تولید کلاژن توسط فیبروبلاست‌های پوست و سلول‌های HSC می‌شود[۴۳]، ولی در مدل‌های حیوانی فیبروز صفراوی در موشها، پنتوکسی‌فیلین خوراکی تنها موجب ۲۰٪ کاهش در کلاژن تجمع یافته کبدی می‌گردد. پنتوکسی‌فیلین موجب کاهش بروز و تنظیم رو به کاهش (downregulaticn) در mRNAهای پروکلاژن I کبدی می‌شود. این ماده توسط سلول‌های HSC فعال شده تولید می‌شود. البته از طرف دیگر این دارو سبب‌ساز افزایش بروز mRNAی T IMP-I کبدی نیز می‌شود که این خود باعث کاهش اثرات ضد فیبروز دارو می‌گردد[۴۴]. تجویز پیوگلیتازون (pioglitazone) یا روزیگلیتازون (rosiglitazone) که آگونیست Peroxisome Proliferator Activated Receptor-γ (PPAR-γ) هستند، موجب کاهش تجمع کلاژن در مدل‌های فیبروز صفراوی موش و فیبروز ناشی از توکسین در موشها شده است[۴۵].

در مطالعات in-vitro گلیتازون‌ها موجب مهار فیبرونکتین و پروکلاژن I از سلول‌های HSC/MF می‌شوند. گلیتازون‌ها که به عنوان یکی از داروهای مناسب جهت بهبود حساسیت به انسولین در استئاتوهپاتیت غیرالکلی مطرح‌اند، ممکن است در آینده به‌عنوان یکی از درمانهای بالقوه مؤثر ضد فیبروز کبدی به کار روند.

آنتاگونیست‌های واسطه‌های وازواکتیو (Vasoactive mediators): داروی خوراکی‌ای که آنتاگونیست گیرنده آندوتلین (ET_AR) است، به نظر جذاب می‌آید. این گیرنده یعنی ET_AR و موجب انقباض و تکثیر سلول‌های HSC/MF می‌شود و احتمالاً سنتز کلاژن را نیز زیاد می‌کند. در حالی‌که ET_BR موجب کاهش انقباض، Relaxation و کاهش تولید میوفیبروبلاست‌ها می‌شود (شکل ۶).

در فیبروز صفراوی در موشها، تجویز آنتاگونیست خوراکی ET_AR با نام LU13525 به مدت ۶ هفته تجمع کلاژن کبدی را تا ۶۰٪ کاهش می‌دهد. حتی اگر دارو سه هفته پس از شروع فیبروز کبدی شروع شود نیز می‌تواند مؤثر باشد[۴۶].

آنتاگونیست‌های گیرنده آنژیوتانسین I یا مهار کننده‌های آنزیم برگردان‌کننده آنژیوتانسین (angiotensin converting enzyme) می‌توانند سیر فیبروز کبدی را در موشها به تأخیر بیندازند[۴۷-۴۹]، ولی میزان دوز مورد نیاز برای ظاهر شدن اثرات ضد فیبروزی، صد برابر بیشتر از دوزهایی بوده که در درمان فشار خون بالا در انسان به کار می‌رود. بنابراین اثرات ضد فیبروز این داروها در انسان هنوز اثبات نشده است.

سایر داروها با اثرات ضد فیبروزی در مطالعات in-vitro: تعداد زیادی از داروها وجود دارند که برخی از آنها برای کاربردهای دیگری مورد استفاده بالینی قرار می‌گیرند، و این داروها جلوی تکثیر سلول‌های HSC/MF را می‌گیرند یا موجب آپوپتوز آنها می‌شوند. داروهای دیگری هم هستند که تولید ماتریکس را کاهش می‌دهند. به‌طور نمونه می‌توان به داروهای سرکوبگر ایمنی مثل راپامایسین (rapamycin) و مایکوفنولات موفتیل (mycophonolate mofetil) اشاره کرد[۵۰،۵۱]. همچنین می‌توان استاتین‌ها [۵۲]، و مهارکننده‌های

آنژیوژنز (Patsenker و همکاران، مطالعه منتشر نشده) را نیز نام برد (جدول ۲). البته اثرات ضد فیبروزی این داروها باید در مدل‌های حیوانی فیبروز کبدی مطالعه شوند.

Potential antifibrotic agents for combination therapy

- Interferon-α/β/γ
- Pentoxifylline, Phosphodiesterase-3/4-antagonists (Rolipram)
- Antioxidants (Silymarin, Baicalein)
- Halofuginone
- Prostaglandin E2
- Endothelin A receptor antagonists
- Angiotensin system inhibitors
- NO-donors (Pyrro-NO)
- HMG-CoA-reductase inhibitors (statins)
- Diuretics (Spironolactone, Cariporide)
- Mycophenolate, Rapamycin
- Histone diacetylase inhibitors (Trichostatin A, MS-275-Schering)
- Thiazolidindiones (Pioglitazone, Rosiglitazone, Troglitazone)
- Angiogenesis inhibitors (PTK 787-Schering, EMD409915 -Merck)
- Specific integrin antagonists (αvβ6)

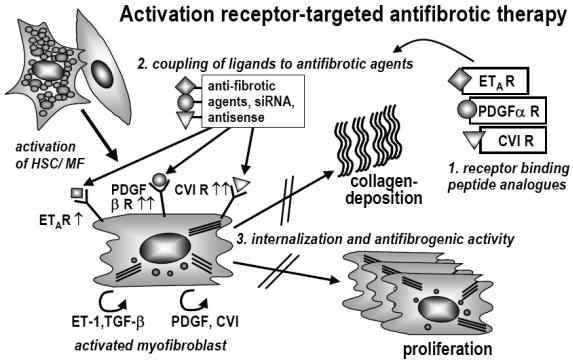
جدول ۲: داروهای ضد فیبروز کبدی که ممکن است در درمانهای چند دارویی در فیبروز کبدی مفید باشند.

نمونه‌هایی از داروهای ضد فیبروز که در مدل‌های حیوانی سودمندی آنها اثبات شده و یا اثرات مفید ضد فیبروز در آنها مورد انتظار است.

مداخلات درمانی علیه سلول‌های تولید کننده فیبروز:

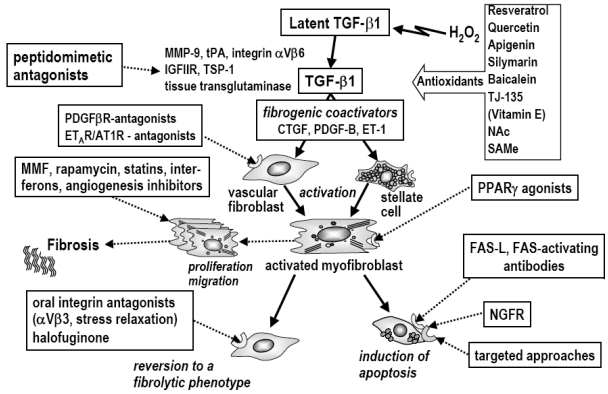
علاوه‌بر اینکه می‌توان مستقیماً گیرنده‌های خاصی را با آنتاگونیست‌های مربوط مهار کرد، می‌توان این آنتاگونیست‌ها را به داروهایی متصل کرد که تمایل زیادی به اتصال به سلول‌های تولید کننده فیبروز در کبد را نشان می‌دهند. در مطالعات in-vitro و in-vivo پپتیدهای حلقوی که گیرنده‌های PDGF-B و کلاژن تیپ ۶ را شناسایی می‌کنند یافت شده‌اند. در مطالعه‌ای بعد از تزریق داخل وریدی اکتا پپتید حلقوی شناسایی کننده کلاژن تیپ ۶ (که به آلبومین انسانی اتصال داشت) به موش مبتلا به فیبروز، توانستند بیش از ۴۰٪ از این پپتید را در سلول‌های HSC فعال شده در کبد موش بیابند[۵۳]. لذا چنین اکتاپپتیدهایی می‌توانند به‌صورت حامل عمل کنند؛ به عبارتی می‌توان مواد ضد فیبروز متفاوتی را از طریق این پپتیدها بر روی سلول‌های تولید کننده فیبروز منتقل کرد (شکل ۷).

درمانهای چند دارویی ضد فیبروز کبدی: به نظر می‌رسد هیچ‌کدام از مواد ضد فیبروز در حد دوزهای غیرسمی، نمی‌توانند جلوی فیبروز کبدی را به شکلی مؤثر در انسان بگیرند. احتمالاً درمانهای چند دارویی متشکل از چند داروی ضد فیبروز که هر کدام اثرات متفاوتی داشته باشند (به‌عنوان مثال: مهار فیبروژنز، تحریک فیبرولیز، تحریک آپوپتوز سلول‌های میوفیبروبلاست) ممکن است بسیار سودمند باشند (جدول ۲، شکل ۸). با استفاده از چنین روشی می‌توان داروهایی را با



شکل ۷: درمانهای اختصاصی علیه گیرنده‌هایی که بر روی سلول‌های HSC فعال شده ظاهر می‌شوند.

گیرنده کلاژن VI (CVIR)، گیرنده فاکتو رشد β ناشی از پلاکت (PDGF) و گیرنده A اندوتلین-۱ (ET_AR) بر روی سلول‌های HSC فعال شده بروز زیادی پیدا می‌کنند. توسط آنتاگونیست‌های اختصاصی می‌توان این گیرنده‌ها را مهار کرد. همچنین می‌توان از پپتیدهای کوچکی که این گیرنده‌ها را شناسایی می‌کنند استفاده کرد و از طریق آنها داروهای ضد فیبروز را بر روی سلول‌های HSC فعال شده منتقل کرد، تا بدین‌وسیله داروهای ضد فیبروز داخل سلول‌های HSC شوند و اثرات ضد فیبروز خود را اعمال کنند.



شکل ۸: روشهای درمانی چند دارویی بر علیه فیبروز کبدی

اختصارات:

AT: angiotensin, **CTGF:** connective tissue growth factors, **ET-1:** endothelin-1, **ET_AR:** endothelin A receptor, **IGFIIR:** insulin like growth factor receptor II, **MMF:** mycophenolate mofetil, **NGFR:** nerve growth factor receptor, **tPA:** tissue plasminogen activator, **PPAR-γ:** peroxisome proliferators receptor-γ, **TSP-1:** thrombospondin-1.

دوز کمتر و عوارض کمتر برای مدت طولانی (و حتی شاید تا آخر عمر) به فرد دچار فیبروز کبدی تجویز کرد. در حال حاضر چنین درمانهایی در مدل‌های فیبروز کبدی تحت مطالعه قرار دارند.

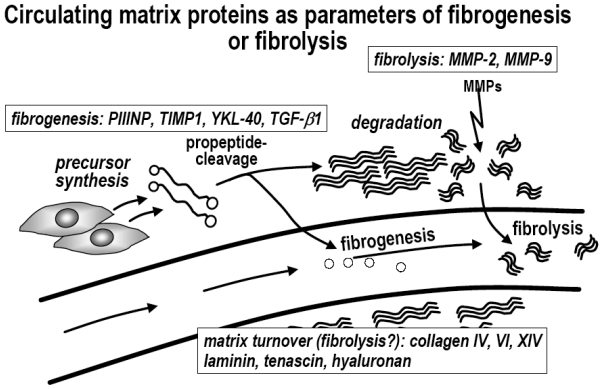
درمان ضد فیبروز همراه با تحریک تکثیر هپاتوسیت‌ها:

جهت بهبود سریع عملکرد سلول‌های کبدی در سیروز، می‌توان درمانهای ضد فیبروز را با درمانهای دیگری همراه کرد که موجب رشد و تکثیر هپاتوسیت‌های تازه در کبد گردند. به‌عنوان مثال تزریق فاکتورهای رشد جهت ساخت هپاتوسیت‌های جدید، یا تزریق سلول‌های بنیادین (stem cells) جهت تولید هپاتوسیت‌های تازه را می‌توان نام برد[۵۴-۵۷]. اگر چه در این رابطه هنوز مطالعات در ابتدای راه قرار دارند، ممکن است در آینده در بیمارانی که کاندیدای مناسبی برای پیوند کبد نیستند، بتوان از این راهکار استفاده کرد. قبل از مطالعات انسانی لازم است مطالعات متعددی در حیوانات انجام گیرد تا مطمئن شویم تحریک تولید هپاتوسیت‌ها منجر به افزایش خطر بروز بدخیمیهای کبدی نمی‌شود.

مارکرهای غیر تهاجمی فیبروژنز و فیبرولیز

جهت بررسی اثر داروهای ضد فیبروز، لازم است مارکرهای غیرتهاجمی که میزان فیبروز کبدی را به‌صورت نسبتاً دقیقی پیش‌بینی کنند یافت شوند[۵۷]. به‌خصوص لازم است مارکرهایی یافت شوند که به‌صورت پویا (دینامیک) میزان فیبروژنز و فیبرولیز را در کبد ارزیابی کنند. برخی از مارکرهای سرمی که از اجزای ماتریکس خارج سلولی هستند می‌توانند میزان یا درجه (stage) فیبروز کبدی و میزان فیبروژنز را پیش‌بینی کنند. از این جمله می‌توان به پروکلاژن تیپ III و TIMP اشاره کرد. این مارکرها در جریان فیبروژنز کبدی بالا می‌روند (Schuppan و همکاران، مطالعه منتشر نشده). همچنین بخشهایی از پروتئین‌های غشای پایه مانند کلاژن تیپ ۴ و لامینین (laminin) و همچنین هیالورونان (hyaluronan) با درجه فیبروز ارتباط دارند. هیالورونان می‌تواند منعکس کننده اختلال عملکرد اندوتلیوم سینوزوئیدهای کبدی نیز باشد. ضمناً سطح سرمی بالای ماتریکس متالوپروتئیناز ۹ (MMP-9) ممکن است نشان‌دهنده فعالیت فیبرولیز در کبد باشد (شکل ۹).

شاخصهای آزمایشگاهی متعددی جهت تعیین درجه (stage) فیبروز کبدی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند[۵۸]. به‌عنوان مثال، "Fibroscore" که برای تعیین آن از بیلی‌روبین، گاماگلوتامیل ترانس‌پپتیداز، گاماگلوبولین، هاپتوگلوبولین و آلفا ۲ میکروگلوبولین استفاده می‌شود، جهت تعیین درجه فیبروز کبدی در هپاتیت C مورد مطالعه قرار گرفته است[۵۹]. ولی این تست می‌تواند حدود ۵۰٪ از بیماران با درجه ۰ یا ۱ را از درجه ۳ یا ۴ فیبروز (در سیستم متاویر[5]) افتراق دهد. ضمناً Fibroscore نمی‌تواند تغییرات دینامیک



شکل ۹: مارکرهای سرمی فیبروژنز و فیبرولیز

پیش‌سازهای پروکلاژن که از سلول‌های تولید کننده فیبروز (fibrogenic cells) آزاد می‌شوند توسط آنزیم پروکلاژن پپتیداز تجزیه و شکسته می‌شوند. تجزیه پروپپتیدها منجر به تشکیل فیبریل‌های کلاژنی در فضای خارج سلولی می‌شود. در نتیجه، اندازه‌گیری سطح سرمی procollagen type III propeptide می‌تواند منعکس کننده ساخت و رسوب کلاژن (فیبروژنز) باشد. از سوی دیگر، آنزیم‌های ماتریکس متالوپروتئیناز (Matrix metalloproteinases; MMPs) منجر به شکسته‌شدن (فیبرولیز) پروتئین‌هایی می‌شوند که در ماتریکس خارج سلولی جایگزین شده‌اند، و سطح سرمی آنها می‌تواند منعکس‌کننده فیبرولیز باشد. ارزش این مارکرها در پیش‌بینی فیبروژنز و فیبرولیز و ارزش آنها در تعیین پیش‌آگهی بیماران کبدی در حال حاضر در دست بررسی است.

در فیبروز کبدی (فیبروژنز و فیبرولیز) را در جریان درمانهای ضد فیبروز ارزیابی کند.

در حال حاضر یک مطالعه چند مرکزی در اروپا در حال انجام است، که در آن ارزش تشخیصی ۹ متغیر از مواد تشکیل‌دهنده ماتریکس خارج سلولی در ۱۸۰۰ بیمار با بیماری کبدی را مورد ارزیابی قرار می‌دهد. درصورتی‌که ارزش تشخیصی این مارکرها به اثبات برسد، ممکن است مارکرها بتوانند نقش ارزشمندی در پیش‌بینی پیشرفت یا پسرفت فیبروز کبدی در جریان درمانهای ضد فیبروز، ایفا کنند.

نتیجه گیری

نکات کلیدی زیر از این مقاله نتیجه‌گیری می‌شود:

۱. فیبروز کبدی ناشی از یک فرآیند پویاست، که در آن از یک‌طرف ساخت و جایگزینی بافت همبند (فیبروژنز) و از طرف دیگر برداشت و تخریب بافت همبند (فیبرولیز) رخ می‌دهد.

۲. حتی فیبروز در مراحل پیشرفته، می‌تواند پسرفت کند و کبد رو

5. Metavir

به بهبود گذارد.

۳. درمانهای ضد فیبروز با هدف جلوگیری از پیشرفت فیبروز یا تسریع فیبرولیز تحت مطالعه قرار دارند.

۴. داروهای متعددی که در حال حاضر برای کاربردهای دیگری در پزشکی مورد استفاده هستند، می‌توانند اثرات ضد فیبروز کبدی داشته باشند.

۵. درمانهایی مشتمل بر مجموعه‌ای از چند داروی ضد فیبروز، احتمالاً بهترین استراتژی درمانی در تحقیقات آینده درمان فیبروز کبدی خواهند بود.

۶. عوامل غیر تهاجمی جهت شناخت فیبروز کبدی که بتوانند پدیده‌های فیبرولیز و فیبروژنز را دقیقاً ارزیابی کنند، مورد نیازند.

معرفی نویسنده

پروفسور دتلف شوپان متولد ۱۹۵۴ در کشور آلمان است. ایشان از سال ۱۹۷۳ به مدت ۵ سال به تحصیل رشته شیمی در دانشگاه مونیخ آلمان پرداخت، سپس از سال ۱۹۷۹ تا ۱۹۸۶ در رشته پزشکی در دانشگاه پزشکی مونیخ تحصیل کرد و همزمان طی مدت سه سال، موفق به کسب دکترای خود در رشته شیمی شد و در این فاصله به عنوان آسیستان در رشته گوارش با داشتن زیربنای اطلاعاتی در رشته شیمی، تحقیقات خود را درباره فیبروز کبد، و با عنوان «مشخص کردن unduline به‌عنوان پروتئین ساختار خارج از سلول» در بخشهای گوارش دانشگاههای ماربورگ و برلین، آغاز کرد. ایشان در سال ۱۹۹۲ درجه دانشیاری خود را در رشته بیوشیمی کسب کرد و به‌عنوان آسیستان بخش گوارش، در سال ۱۹۹۶، در برلین به‌طور استثنایی برای دومین بار موفق به دریافت درجه دانشیاری در رشته داخلی شد، و سپس سمت پروفسوری را در دانشگاه آزاد برلین به دست آورد. در سالهای ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۳ سمت منشی علمی و مسئول تشکیلاتی انجمن اروپایی تحقیقات کبد را به‌عهده گرفت و با اینکه در اواخر سال ۲۰۰۳ ریاست بخش گوارش دانشگاه بیرمنگام انگلستان به او پیشنهاد شده بود، استادی دانشگاه هاروارد در بوستون آمریکا را که در اوایل سال ۲۰۰۴ به او تقدیم شده بود، پذیرفت و در حال حاضر چند ماهی است که در آن جا مشغول به کار است. ایشان بیش از ۲۵۰ مطلب علمی در مجله‌های مختلف بین‌المللی و ملی از جمله در Nature، Science، N Engl J Med، Gastroenterology، J Hepatology و Hepatology منتشر کرده است. ایشان عضو هیأت تحریریه مجلات Gastroenterology، GUT و J. Hepatology نیز بوده است. پروفسور شوپان سال گذشته به ایران سفر کرد و در سومین کنگره بیماریهای گوارش و کبد ایران، در زمینه فیبروز کبد سخنرانی نمود. پرفسور شوپان خواهش ما را پذیرفته، و این مقاله را که نتایج تحقیقات ایشان را در بر دارد، برای مجله گوارش نگاشته است.

همکار ارجمند آقای دکتر مهدی محمدنژاد این مقاله را به زبان فارسی ترجمه کرده و در اختیار مجله گوارش قرار داده است.

مراجع

1. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R *et al.* Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Sem Liver Dis* 2001; **21**: 351-72.
2. Schuppan D, Krebs A, Bauer M *et al.* Hepatitis C and fibrosis progression. *Cell Death Diff* 2001; **10** (Suppl 1): S59-67.
3. Benyon RC, Arthur MJ. Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001; **21**: 373-84.
4. Iredale JP. Tissue inhibitors of metalloproteinases in liver fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; **29**: 43-54.
5. Knittel T, Kobold D, Saile B *et al.* Rat liver myofibroblasts and hepatic stellate cells: different cell populations of the fibroblast lineage with fibrogenic potential. *Gastroenterology* 1999; **117**: 1205-21.
6. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000; **275**: 2247-50.
7. Bissell DM, Roulot D, George J. Transforming growth factor _ and the liver. *Hepatology* 2001; **34**: 859-67.
8. Gressner AM, Weiskirchen R, Breitkopf K *et al.* Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis. *Front Biosci* 2002; **7**: d793-807.
9. Issa R, Williams E, Trim N *et al.* Apoptosis of hepatic stellate cells: involvement in resolution of biliary fibrosis and regulation by soluble growth factors. *Gut* 2001; **48**: 548-57.
10. Issa R, Zhou X, Trim N *et al.* Mutation in collagen-1 that confers resistance to the action of collagenase results in failure of recovery from CCl4-induced liver fibrosis, persistence of

activated hepatic stellate cells, and diminished hepatocyte regeneration. *FASEB J* 2003; **17**: 47-9.
11. Soyer MT, Ceballos R, Aldrete JS. Reversibility of severe hepatic damage caused by jejunoileal bypass after re-establishment of normal intestinal continuity. *Surgery* 1976; **79**: 601-4.
12. Hammel P, Couvelard A, O'Toole D *et al.* Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N Engl J Med* 2001; **344**: 418-23.
13. Dufour JF, DeLellis R, Kaplan MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1997; **127**: 981-5.
14. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ *et al.* Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003; **124**: 105-17.
15. Shiffman M, Hoffman CM, Contos MJ *et al.* A randomised controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C virus and persistent viremia. *Gastroenterology* 1999; **117**: 1164-72.
16. Poynard T, McHutchison J, Manns M *et al.* Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; **122**: 1303-13.
17. Poniachik J, Bernstein DE, Reddy KR *et al.* The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 1996; **43**: 568-71.
18. Regev A, Berho M, Jeffers LJ *et al.* Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; **97**: 2614-8.
19. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; **38**: 1449-57.
20. Powell EE, Edwards-Smith CJ *et al.* Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; **31**: 828-33.
21. Bahr MJ, el Menuawy M, Boeker KH *et al.* Cytokine gene polymorphisms and the susceptibility to liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int* 2003; **23**: 420-5.
22. Muhlbauer M, Bosserhoff AK, Hartmann A *et al.* A novel MCP-1 gene polymorphism is associated with hepatic MCP-1 expression and severity of HCV-related liver disease. *Gastroenterology* 2003; **125**: 1085-93.
23. Hellier S, Frodsham AJ, Hennig BJ *et al.* Association of genetic variants of the chemokine receptor CCR5 and its ligands, RANTES and MCP-2, with outcome of HCV infection. *Hepatology* 2003; **38**: 1468-76.
24. Satsangi J, Chapman RW, Haldar N *et al.* A functional polymorphism of the stromelysin gene (MMP-3) influences susceptibility to primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001; **121**: 124-30.
25. Wright M, Goldin R, Hellier S *et al.* Factor V Leiden polymorphism and the rate of fibrosis development in chronic hepatitis C virus infection. *Gut* 2003; **52**: 1206-10.
26. Yoshizawa K, Ota M, Saito S *et al.* Long-term follow-up of hepatitis C virus infection: HLA class II loci influences the natural history of the disease. *Tissue Antigens* 2003; **61**: 159-65.
27. Erhardt A, Maschner-Olberg A, Mellenthin C *et al.* HFE mutations and chronic hepatitis C: H63D and C282Y heterozygosity are independent risk factors for liver fibrosis and cirrhosis. *J Hepatol* 2003; **38**: 335-42.
28. Silvestri L, Sonzogni L, De Silvestri A *et al.* CYP enzyme polymorphisms and susceptibility to HCV-related chronic liver disease and liver cancer. *Int J Cancer* 2003; **104**: 310-7.
29. Qi Z, Atsuchi N, Ooshima A *et al.* Blockade of type beta transforming growth factor signaling prevents liver fibrosis and dysfunction in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; **96**: 2345-9.
30. George J, Roulot D, Koteliansky VE *et al.* In vivo inhibition of rat stellate cell activation by soluble transforming growth factor beta type II receptor: a potential new therapy for hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; **96**: 12719-24.
31. Yata Y, Gotwals P, Koteliansky V *et al.* Dose-dependent inhibition of hepatic fibrosis in mice by a TGF-beta soluble receptor: implications for antifibrotic therapy. *Hepatology* 2002; **35**: 1022-30.
32. Dooley S, Hamzavi J, Breitkopf K *et al.* Smad7 prevents activation of hepatic stellate cells and liver fibrosis in rats. *Gastroenterology* 2003; **125**: 178-91.
33. Milani S, Herbst H, Schuppan D *et al.* Transforming growth factors _1 and _2 are differentially expressed in fibrotic liver disease. *Am J Pathol* 1991; **139**: 1221-9.
34. Munger JS, Huang X, Kawakatsu H *et al.* The integrin alpha v beta 6 binds and activates latent TGF beta 1: a mechanism for regulating pulmonary inflammation and fibrosis. *Cell* 1999; **96**: 319-28.
35. Morris DG, Huang X, Kaminski N *et al.* Loss of integrin alpha(v)beta6-mediated TGF-beta activation causes MMP12-dependent emphysema. *Nature* 2003; **422**: 169-73.
36. Iimuro Y, Nishio T, Morimoto T *et al.* Delivery of matrix metalloproteinase-1 attenuates established liver fibrosis in the rat. *Gastroenterology* 2003; **124**: 445-58.
37. Siller-Lopez F, Sandoval A, Salgado S *et al.* Treatment with human metalloproteinase-8 gene delivery ameliorates experimental rat liver cirrhosis. *Gastroenterology* 2004; **126**: 1122-33.
38. De Bleser PJ, Xu G, Rombouts K *et al.* Glutathione levels discriminate between oxidative stress and transforming growth factor-beta signaling in activated rat hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 1999; **274**: 33881-7.

39. Garcia-Trevijano ER, Iraburu MJ, Fontana L *et al.* Transforming growth factor beta1 induces the expression of alpha1(I) procollagen mRNA by a hydrogen peroxide-C/EBPbeta-dependent mechanism in rat hepatic stellate cells. *Hepatology* 1999; **29**: 960-70.
40. Jia JD, Bauer M, Ruehl M *et al.* Antifibrotic effect of silymarin in rat secondary biliary fibrosis is mediated by downregulation of procollagen I, TIMP-1 and TGF-_1 RNA. *J Hepatol* 2001; **35**: 392-8.
41. Shimizu I, Ma YR, Mizobuchi Y *et al.* Effects of Sho-saiko-to, a Japanese herbal medicine, on hepatic fibrosis in rats. *Hepatology* 1999; **29**: 282-4.
42. Bruck R, Genina O, Aeed H *et al.* Halofuginone to prevent and treat thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Hepatology* 2001; **33**: 379-86.
43. Duncan MR, Hasan A, Berman B. Pentoxifylline, pentifylline, and interferons decrease type I and III procollagen mRNA levels in dermal fibroblasts: evidence for mediation by nuclear factor 1 down-regulation. *J Invest Dermatol* 1995; **104**: 282-6.
44. Raetsch C, Boigk G, Herbst H *et al.* Pentoxifylline retards collagen accumulation in early but not in advanced rat secondary biliary fibrosis. *Gut* 2002; **50**: 241-7.
45. Galli A, Crabb DW, Ceni E *et al.* Antidiabetic thiazolidinediones inhibit collagen synthesis and hepatic stellate cell activation in vivo and in vitro. *Gastroenterology* 2002; **122**: 1924-40.
46. Cho JJ, Hocher B, Herbst H *et al.* An oral endothelin A receptor antagonist blocks collagen synthesis and deposition in advanced rat secondary fibrosis. *Gastroenterology* 2000; **118**: 1169-78.
47. Bataller R, Sancho-Bru P, Gines P *et al.* Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology* 2003; **125**: 117-25.
48. Jonsson JR, Clouston AD, Ando Y *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates the progression of rat hepatic fibrosis. *Gastroenterology* 2001; **121**: 148-55.
49. Paizis G, Gilbert RE, Cooper ME *et al.* Effect of angiotensin II type 1 receptor blockade on experimental hepatic fibrogenesis. *J Hepatol* 2001; **35**: 376-85.
50. Morath C, Zeier M. Review of the antiproliferative properties of mycophenolate mofetil in non-immune cells. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; **41**: 465-9.
51. Zhu J, Wu J, Frizell E *et al.* Rapamycin inhibits hepatic stellate cell proliferation in vitro and limits fibrogenesis in an in vivo model of liver fibrosis. *Gastroenterology* 1999; **117**: 1198-204.
52. Rombouts K, Kisanga E, Hellemans K *et al.* Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on proliferation and protein synthesis by rat hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2003; **38**: 564-72.
53. Beljaars L, Molema G, Schuppan D *et al.* Successful targeting to rat hepatic stellate cells using albumin modified with cyclic peptides that recognize the collagen type VI receptor. *J Biol Chem* 2000; **275**: 12743-51.
54. Kobayashi N, Ito M, Nakamura J *et al.* Hepatocyte transplantation in rats with decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2000; **31**: 851-7.
55. Malhi H, Irani AN, Gagandeep S *et al.* Isolation of human progenitor liver epithelial cells with extensive replication capacity and differentiation into mature hepatocytes. *J Cell Sci* 2002; **115**: 2679-88.
56. Matsuno Y, Iwata H, Umeda Y *et al.* Hepatocyte growth factor gene transfer into the liver via the portal vein using electroporation attenuates rat liver cirrhosis. *Gene Ther* 2003; **10**: 1559-66.
57. Vassilopoulos G, Wang PR, Russell DW. Transplanted bone marrow regenerates liver by cell fusion. *Nature* 2003; **422**: 901-4.
58. Schuppan D, Stickel F. Markers of progression. In: Blum HE, Maier KP, Rodes J *et al.*, editors. Diagnosis of Liver Diseases. Kluwer Lancaster; 2004. p. 15-25. in press.
59. Bismut FI, Ratziu V, Pieroni L *et al.* Biochemical markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective study: *Lancet* 2001; **357**: 1069-75.