

# Az idült májbetegségek progressziójához vezető folyamatok

Egresi Anna dr.<sup>1</sup> ■ Lengyel Gabriella dr.<sup>1</sup> ■ Somogyi Anikó dr.<sup>1</sup>  
Blázovics Anna dr.<sup>2</sup> ■ Hagymási Krisztina dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognóziái Intézet, Budapest

Különböző károsító hatások miatt (vírusok, anyagcserezavarok, táplálkozási tényezők, toxikus ártalmak, autoimmun folyamatok) kóros májműködés lép fel, amely a máj elzsírosodásához és kötőszövetes átépüléséhez vezet. A progresszió folyamata összetett, több útvonalon megy végbe, számos tényező befolyásolja. A szerzők összefoglaló közleményükben áttekintik a krónikus májbetegségek progressziójában részt vevő tényezőket. Bemutatják a sejtek szerepét, az általuk termelt főbb citokineket és gyulladáshoz vezető mediátorokat, valamint az intestinális bélflóra kapcsolatát a betegséggel. Kitérnek az oxidatív stressz, a mitokondriális diszfunkció és a sejthalál kórlefolásban betöltött szerepére. Ismertetik az inzulinrezisztencia és a mikroelemek (vas, réz) kapcsolatát a májkárosodással. Összefoglalják a progresszió hátterében álló genetikai és epigenetikai vonatkozásokat is. Az új kezelési lehetőségek felismerése, a kezelés hatékonyságának megítélése vagy a májátültetés időpontjának megválasztása, sikeressége függhet a kórlefolás pontosabb megismerésétől. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(8), 290–297.

**Kulcsszavak:** májelzsírosodás, progresszió, hepatitis, fibrosis, oxidatív stressz, mitokondriális diszfunkció, csillagsejtek, intestinális bélflóra

## Various pathways leading to the progression of chronic liver diseases

As the result of various effects (viruses, metabolic diseases, nutritional factors, toxic agents, autoimmune processes) abnormal liver function, liver steatosis and connective tissue remodeling may develop. Progression of this process is complex including various pathways and a number of factors. The authors summarize the factors involved in the progression of chronic liver disease. They describe the role of cells and the produced inflammatory mediators and cytokines, as well as the relationship between the disease and the intestinal flora. They emphasize the role of oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cell death in disease progression. Insulin resistance and micro-elements (iron, copper) in relation to liver damage are also discussed, and genetic and epigenetic aspects underlying disease progression are summarized. Discovery of novel treatment options, assessment of the effectiveness of treatment, as well as the success and proper timing of liver transplantation may depend on a better understanding of the process of disease progression.

**Keywords:** liver steatosis, progression, hepatitis, fibrosis, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, stellate cells, intestinal flora

*Egresi, A., Lengyel, G., Somogyi, A., Blázovics, A., Hagymási, K.* [Various pathways leading to the progression of chronic liver diseases]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(8), 290–297.

(Beérkezett: 2015. december 12.; elfogadva: 2016. január 7.)

### Rövidítések

AFLD = alkoholos zsírmájbetegség; ATP = adenzin-5'-trifoszfát; CCR5 = kemokinligand-5; CRP = C-reaktív protein; Cu = réz; DM = diabetes mellitus; DNS = deoxiribonukleinsav; ECM = extracelluláris mátrix; ETC = elektrontranszportlánc; FXR = farnezoid X-receptor; HBV = hepatitis B-vírus;

HCV = hepatitis C-vírus; HSC = (hepatic stellate cell) csillagsejt; GSH = glutation; IL = interleukin; LXR = máj X-receptor; MDA = malondialhid; MMP = mátrixmetalloproteináz; NAFLD = nem alkoholos zsírmáj; NASH = nem alkoholos steatohepatitis; PPAR = peroxiszómaproliferátor aktivált receptor; PXR = pregnán X-receptor; RES = reticuloendothelialis

rendszer; RNS = ribonukleinsav; ROS = reaktívoxigén-gyökök; SAM = S-adenozil-metionin; SOD = szuperoxid dizmutáz; SREBP-1c = sterol regulatory element binding protein-1c; TGF- $\beta$  = transzformáló növekedési faktor- $\beta$ ; TIMP = mátrix-metalloproteináz szöveti gátló; TLR = toll-like receptor; TNF- $\alpha$  = tumornekrózis-faktor- $\alpha$ ; TNFR1 = tumornekrózis-faktor receptor 1; Zn = cink

A kóros májműködés különböző idült behatások (vírusfertőzések, autoimmun folyamatok, toxikus ártalmak, cholestaticus és anyagcsere-betegségek) közös patológiai következménye (1. ábra) [1]. A gyulladás, elzsírosodás következtében sejtkárosodás, majd kötőszövetes átépülés jön létre. A különböző károsító hatások során kóros lipidanyagcsere és glükózháztartás is kialakul. A májsejtekben lévő mitokondriumok alkalmazkodnak a megváltozott lipidösszetételhez, amelynek következtében a  $\beta$ -oxidáció és az elektrontranszportlánc (ETC) enzimatis aktivitása megnövekszik. Ez reaktívoxigén-gyökök (ROS) felszabadulásához vezet [2].

Több sejtes elem mellett a májban lévő csillagsejtek (hepatic stellate cells – HSC) játsszák a legnagyobb szerepet a kötőszövetes átépülés folyamatában. Májkárosodás során ezek a sejtek myofibroblastokká differenciálódnak, amelyek majdnem az összes kötőszöveti elem szintézisére (kollagén, elasztin, szerkezeti glikoprotein, proteoglikán, hialuronsav) képesek, ezzel megteremtve a máj kötőszövetes átépülésének alapját [3]. A HSC-k aktiválódását és myofibroblastokká történő átalakulását sejtes kölcsönhatások, valamint növekedési faktorok, kemokinek és reaktívoxigén-gyökök által közvetített parakrin stimuláció irányítják [3, 4].

Az extracelluláris mátrix progresszív felszaporodásával és megnövekedett átépülésével jellemezhető májfibrosis miatt a máj szerkezete megváltozik. Kezelés nélkül a fibrosis májcirrhosishoz, végül májelégtelenséghez és következményesen halálhoz vezet. A progresszió hátterében sejtes és molekuláris mechanizmusok is állnak [5].

A szerzők összefoglaló közleményükben ismertetik a különböző kórokú, idült májbetegségek progressziójának hátterében álló, a patomechanizmusban szerepet játszó sejtes és molekuláris folyamatokat (2. ábra) [6].

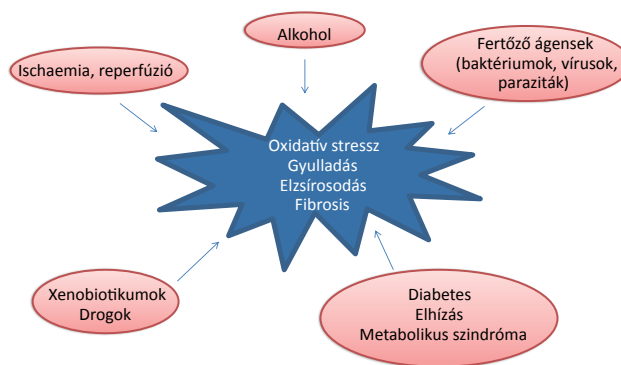
## Sejtes elemek szerepe

### Csillagsejtek

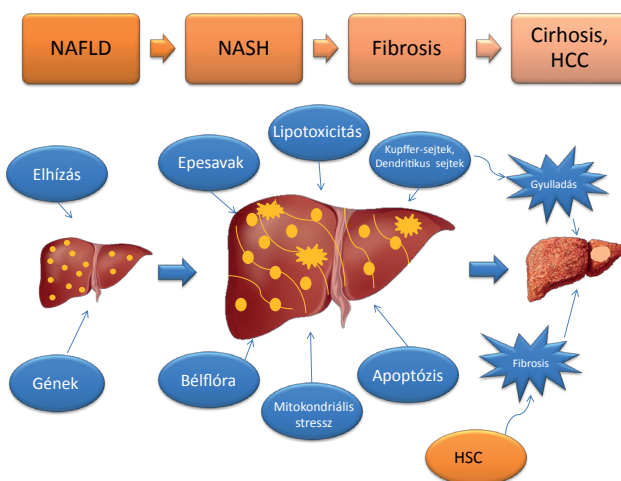
A májlobulus parenchymalis (hepatocyták) és nem parenchymalis sejtszövetekből áll. A teljes májtérfogat 80%-át a májsejtek alkotják, amelyek a májműködést biztosítják. A sinusoid kompartmentben található nem parenchymalis sejtszövet a májtérfogat 6,5%-át foglalja el. A sinusoidok falát három sejtféleség alkotja: a sinusoidalis endothelsejtek, a Kupffer-sejtek és a csillagsejtek, vagy más néven Ito-sejtek, perisinusoidalis sejtek, A-vitaminban gazdag sejtek. Májkárosodás során a nyugvó csil-

lagsejtek myofibroblastszerű sejtekké differenciálódnak, amelyek kulcsszerepet játszanak a kötőszövetes átépülés elindításában és fenntartásában [7]. Számos kötőszöveti elem termelésére képesek, például kollagének, elasztin, szerkezeti glikoproteinek, proteoglikán, hialuronsav szintézisében játszanak szerepet [3, 8].

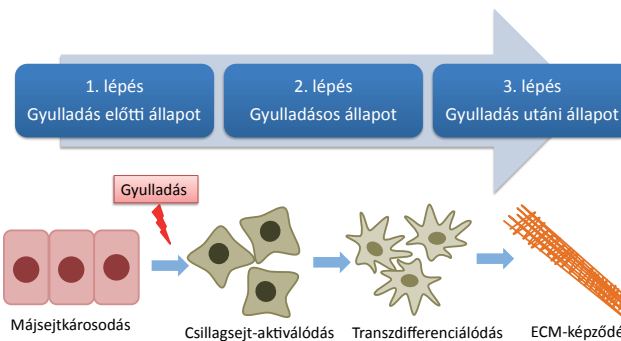
A myofibroblastok nemcsak a kötőszöveti elemek széles spektrumát képesek termelni, hanem fibrogenetikus



1. ábra | A krónikus májkárosodás különböző okai [1]



2. ábra | A nem alkoholos zsírmáj progressziójában szerepet játszó tényezők [6]



3. ábra | Gyulladásos aktivitás következtében létrejövő extracelluláris mátrix képződése

citokineket (TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ) és enzimeket is szintetizálnak, például a mátrixmetalloproteinázokat (MMP) és azok szöveti gátlóit (TIMP), amelyek a kollagének katabolizmusát szabályozzák [7, 8]. Gyulladásos sejtek vándorlását elindító kemokinek termelésével a gyulladásos választ felerősítik. A sejtfelszíni ICAM-1- (intercelluláris adhéziós molekula-1) és VCAM-1-(vascularis sejt adhéziós molekula-1) kifejeződés (expresszió) a lymphocyták vándorlását és adhézióját segíti elő (3. ábra) [5].

### Portalis fibroblastok és fibrocyták

A mesenchymalis eredetű portalis fibroblastok myofibroblastokká differenciálódnak elsősorban cholestaticus májkárosodások során. Bár biológiai hasonlóságot mutatnak az aktivált csillagsejtekkel, de genetikai profiljuk és jelátviteli válaszuk eltér [5].

A fibrocyták a haematopoeticus őssejtekből erednek és képesek myofibroblastokká differenciálódni. Szöveti károsodás során proliferálnak és a sérült szervbe vándorolnak, ahol olyan növekedési faktorokat termelnek, amelyek az extracelluláris mátrix lerakódását beindítják [5].

### Dendritikus sejtek

A májban lévő dendritikus sejtek egy heterogén csoportot képeznek a máj sinusoidális antigén-bemutató sejtjei között. Főleg a periportal és a pericentrális térben helyezkednek el, és a nem parenchymalis sejtek kevesebb, mint 1%-át alkotják. Tagjai a máj reticuloendothelialis rendszerének, amely a sinusoidális endothelsejteket és a Kupffer-sejteket is magában foglalja [6].

A dendritikus sejtek és a fibrogenesis között kapcsolatot feltételeznek. *Rahman* és *Aloman* megállapítása szerint a dendritikus sejtek szabályozzák a fibrosis létrejöttében szerepet játszó sejtek (természetes ölüsejtek és CD8<sup>+</sup> sejtek) számát és aktivitását [6].

### Intestinalis bélflóra: portalis endotoxinaemia

A gastrointestinalis rendszerben lévő mikrobák szimbiózisban élnek a gazdaszervezettel. Kapcsolatban állnak az emésztéssel és az anyagcserével. Az elhízásban, a metabolikus szindrómában és a nem alkoholos zsírmájbetegségben betöltött szerepük ismert. Az intestinalis bélflóra progressziót befolyásoló hatását intenzíven kutatják [9].

A sovány és az elhízott egyének mikrobiális flórája eltérő, amely mögött táplálkozási tényezők állhatnak. Allogén intestinalis bélflóra átültetése sovány donorokból metabolikus szindrómában szenvedő férfiakba növelte az inzulinérzékenységet [10].

Nem alkoholos steatohepatitiszes betegek 50%-ában kimutatható a vékonybél bakteriális túlburjánzása, azaz a kontaminált vékonybél szindróma. A bakteriális túlburjánzás összefügg a májelzsírosodás mértékével [11]. A

gyomor-bél rendszerből származó lymphocyták a májba vándorolnak és ott hepaticus CD4<sup>+</sup> és CD8<sup>+</sup> T-sejtek aktiválódását váltják ki nem alkoholos zsírmáj egérmodelljében. A gyulladásos aktivitás hozzájárul a májkárosodás progressziójához [12].

Terápiás célpontot jelenthet az intestinalis bélflóra körlefolysisban betöltött szerepének pontos megismerése. Probiotikumok adása NAFLD-ben a szérumtranszamináz-értékek, a koleszterinszint, a TNF- $\alpha$ -koncentráció csökkenését eredményezte, valamint az inzulinérzékenységet növelte [13].

### Citokinek

A citokinek gyulladásos mediátorok, amelyek fontos szerepet játszanak különböző heveny és idült betegségek körlefolysisa során. Számos, a krónikus májbetegségek progressziójában részt vevő citokint vizsgáltak, többek között a tumornekrózis-faktor- $\alpha$ -t (TNF- $\alpha$ ), több interleukint (IL-1, IL-6, IL-10, IL-12) és interferont (IFN- $\gamma$ ), valamint a nagy érzékenységű C-reaktív fehérjét (high-sensitivity C-reactive protein – hsCRP) [14].

Számos tanulmány a citokinszint és a májbetegségek súlyossága, valamint a fennálló társbetegségek kapcsolataira derített fényt. Az IL-6-, IL-8-, hsCRP- és TNF-szintek nagyobbak előrehaladott májkárosodásban. Így a kompenzált és a dekompenzált alkoholos cirrhosis elkülönítésében használható lenne a TNF- $\alpha$ - és az IL-6-szint meghatározása [14–16]. A TNF- $\alpha$ , valamint a TGF- $\beta$  (transzformáló növekedési faktor- $\beta$ ) fokozott kifejeződése a májsejtek elhalását, gyulladást eredményez, illetve a csillagsejtek kollagéntermelő myofibroblastokká alakulását, a fibrogenesist fokozza [17].

### Kemokinek

A monocyták, macrophagok, Kupffer-sejtek és májsejtek által termelt kemokin, az interleukin-8 (IL-8) aktiválja a neutrophil granulocytákat. Perifériás neutrophiliát és a máj neutrophil infiltrációját írták le alkoholos májbetegségben. Azon betegeknél, akiknél magasabb IL-8-szintet mértek, nagyobb volt a halálozási arány, mint a kis IL-8-szintűeknél [14].

Előrehaladott májkárosodásban gyulladásos faktorok (IL-6, CCL-2, CCL-5, IL-8, osteopontin, semaphorin-7A), macrophagmarker- (CD-68) és fibrosismarker- (TGF- $\beta$ 1) szintek a májszöveti mintákban magasabbak, mint enyhe májkárosodásban. A kemokinek (osteopontin, semaphorin-7A, IL-8) mRNS-expressziója összefügg a súlyos elzsírosodással (>33%) [14, 18].

### Adipocytokinek

A fehér zsírszövet által termelt leptin egy 16 kDa méretű hormon vagy citokin. Számos szervben, mint például a májban, a hypothalamusban és a zsírszövetben is megta-

lálható a receptora (Ob-R). A leptin kötődése receptorához transzkripció faktorok aktiválódását (Jak-2, Stat-3) eredményezi. A májban lévő aktivált csillagsejtek is képesek a leptin kiválasztására, amellyel saját sejtciklusukat is befolyásolják, mivel a leptin potenciális mitogén [19]. A leptin a diacil-glicerol-acil-transzferáz enzimet aktiválja, amely a toxikus szabad zsírsavakat a kevésbé toxikus trigliceriddé alakítja [17]. A leptin erős transzkripció stimulust jelent az  $\alpha_1$  és az  $\alpha_2$  fibrillumok aktiválódása során, amelyek a fibroticus extracelluláris mátrix fő komponensei. Stimulálja még a TIMP-metallopeptidáz-inhibitor-1 (TIMP1) és a mátrixmetallopeptidáz-2 (MMP-2), TIMP-1, TIMP-2 és  $\alpha$ -SMA *de novo* mRNS-szintézisét, amelyek központi szerepet játszanak a fibrosis progressziójában [19].

Antifibrogén hatású a fehér zsírszövet által termelt, 28 kDa méretű citokin, az adiponektin. Az AdipoR-1 és R-2 receptora a májban expresszálódik. A csökkent adiponektin-szérumszint különböző kóros folyamatokhoz vezet a májban (elzsírosodás, gyulladás, fibrosis). Az adiponektin gátolja a csillagsejtek aktiválódását és proliferációját. Részt vesz továbbá a mátrixlebontásban az MMP-1 és TIMP-1 molekuláris arányának megváltoztatása révén. A hypoadiponectinaemia potenciálisan felelős lehet az elhízással szövődött NAFLD progressziójában, emiatt terápiás célpontként is szóba jön [19].

További adipocytokinek (plazminogénaktivátor-inhibitor-1 – PAI-1, rezisztin, apelin, visfatin stb.) szerepe a fibrosis progressziójában még vitatott [19].

## Inzulinrezisztencia

A krónikus májbetegségek és a diabetes mellitus (DM) kapcsolata régóta ismert. A DM előfordulása májbetegeknél között 20–70%, a kóreredetű és a májkárosodás súlyosságától függően. Gyakoribb előrehaladott májbetegségben és főleg alkohol, haemochromatosis, NAFLD vagy HCV-fertőzés okozta cirrhosisban. Az úgynevezett hepatogen diabetesben magasabb a széruminzulinszint, mint a klasszikus, 2-es típusú DM-ben. Ez a jelenség valószínűleg a portoszisztémás söntök és a kóros májműködés által okozott csökkent májbéli kiválasztás (inzulin-clearance↓) miatt alakul ki [20].

A csökkent inzulinérzékenység a nem alkoholos zsírmájbetegség (NAFLD) progressziójában részt vevő egyik fő mechanizmus [21]. A hyperinsulinaemia indítja be a gének átíródásának fokozását és a *de novo* lipogenezist a májban. Inzulinérzékletlenségben nagyobb a nem észterifikált zsírsavak felvétele [22]. A májkárosodás következményeként termelődő citokinek a perifériás zsírbontás, illetve a szabadzsírsav-fel szabadulás serkentésével az inzulin jelátvivő rendszerét tovább károsítják [17].

## Oxidatív stressz

Számos tanulmány bizonyítja, hogy az idült oxidatív stressz lehet a májbetegségek progressziójának kulcsfo-

lyamata. A „két csapás elmélet” (two hit theory) szerint az oxidatív stressz játssza a főszerepet a zsírmáj steatohepatitisszé váló progressziójában. A megnövekedett reaktívoxigén-gyök-termelés (ROS) lipidperoxidációt okoz, amelyet gyulladás és a csillagsejtek aktiválódása követ [23]. A mitokondriális ROS-termelődés szerepet játszik az inzulinrezisztencia kialakulásában és az elektrontranszportlánc működésének csökkenésében. A csökkent működésű mitokondriumokban így felborul a  $\beta$ -oxidáció és az oxidatív foszforiláció egyensúlya, amely részlegesen oxidált közti termékek felhalmozódásához vezet, amelyek tovább rontják a folyamatot [24].

A májzsugorban szenvedő betegekben megnövekedett prooxidáns markereket (szérum-malondialdehid – MDA) és csökkent antioxidáns (vörösvértest-kataláz, szuperoxid dizmutáz, SOD, vér redukált glutation, GSH) -szintet mértek. A vörösvértestek membránja is változik a redox állapottól függően cirrhosisban szenvedő betegekben, ami összefügg a nagyobb nitrogén-oxid-szinttel. A fent említett eltérések összefüggést mutattak a Child–Pugh-pontrendszerrel [25].

A kardiolipin biológiai membránok alkotóeleme. Részt vesz elektrokémiai gradienst fenntartó folyamatokban, amelyek során ATP termelődik. Szerepet játszik a mitokondriumok bioenergetikájában. A mitokondriális kardiolipin oxidációja és kiürülése megváltoztatja a ROS-indukált légzésilánc-komplex I., III. és IV. aktivitását [26]. A peroxidált kardiolipin elősegíti a mitokondriális membrán átjárhatóvá válását [27].

A mitokondriális redukált glutation (mGSH) egy esszenciális antioxidáns, amely szabályozza a reaktívoxigén-gyökök termelődését, és megelőzi a mitokondriális diszfunkciót és a sejthalált. Az mGSH *de novo* szintetizálódik a citoszolban. Az antioxidáns hatású mGSH csökkent szintje érzékenyvé teszi a májsejteket oxidatív stresszel és gyulladásos citokinekkel szemben. Az mGSH kivédi a kardiolipin peroxidált kardiolipinné történő oxidációját [27].

A nemrégben azonosított Sestrin-2 (Sesn-2) egy olyan antioxidáns, amely oxidatív és energetikai stressz során termelődik a sejtekben. Csökkenti a reaktívoxigén-gyökök felhalmozódását, megvédi a sejteket az oxidatív stressztől és befolyásolja a sejtek osztódását és életképességét. A Sesn-2 szerepet játszhat a májkárosodások folyamatában is. Hepatoprotektív tulajdonsága, szerepe a gyulladásos válasz, a metabolikus stressz, a májsejt-regeneráció és carcinogenezis során számos vizsgálat tárgya [28].

A megnövekedett oxidatív stressz aktiválja a sejtes apoptózist, amely során a sérült sejtek eltávolításra kerülnek. A májsejtekben a zavart működésű mitokondriumok miatt az intrinszik apoptotikus útvonal indul el, amelynek során citokróm c szabadul fel a citoszolban. A mitokondriumon belül az antiapoptotikus Bcl-2 és Bcl-xL fehérjék és a proapoptotikus Bax és Bak fehérjék interakciója indítja el a sejthalált. A májban létrejövő folyamatos sejthalál végül fibrosishoz és cirrhosishoz vezet [29].



## Mikroelemek szerepe

A májban lévő reticuloendothelialis rendszer (RES) sejtjeiben vas halmozódik fel NAFLD során. A felhalmozódott vas az oxidatív stressz, az inzulinszignál és a lipidanyagcsere megváltoztatása által befolyásolhatja a betegség progresszióját. A máj RES-sejtjeiben jelen lévő vas a megnövekedett apoptózis és oxidatív stressz jelzője lehet [22].

Számos tanulmány felvetette, hogy a hyperferritinaemia, illetve a májszöveti mintákban kimutatható vasfelhalmozódás előrehaladott NAFLD-betegségben jelentkezik. Kapcsolatot írtak le a vasfelhalmozódás és az inzulinrezisztencia, a NASH talaján kialakult hepatocellularis carcinoma, a transzplantációs várólistán lévő halálozás és a poszttranszplantációs halálozás között [30].

A vashoz hasonlóan a réz is számos, alapvető biológiai funkcióban vesz részt. A nem alkoholos zsírmáj kórleolyásában szerepet játszó egyik kulcsemény az oxidatív stressz. A szabad gyökök elleni védekezés egyik vezető enzime a Cu/Zn szuperoxid dizmutáz (SOD). A rendelkezésre álló réz mennyiségétől függ a SOD működése. Feltételezhető a szérumban mérhető réz kapcsolata a betegség előrehaladásával. Magas fruktóztartalmú étkezés csökkenti a réz felszívódását a patkóbélből. A csökkent rézsztint kapcsolatban áll a NAFLD kórleolyásában szerepet játszó mitokondriális diszfunkcióval és a lipidperoxidációval. Terápiás célpontot jelenthet a jövőben a diéta szempontjából a rézpótlás, valamint a vasfelhalmozódás és a többletkalória-bevitel csökkentése [31].

## Mitokondriális stressz

A nem alkoholos zsírmájbetegség alapja a lipidfelhalmozódás a hepatocytákban. A májsejtben lévő mitokondriumok vezénylik a lipidanyagcsere összetett rendszerét. A mitokondriális diszfunkció egyik feltételezett oka a ROS felszaporodása a betegség során. A ROS károsítja az elektrontranszportlánc- (ETC-) komplexeket, és a mitokondriális DNS-ben mutációkat hoz létre. Emellett reaktív-nitrogén-gyökök (RNS) is károsítják a légzési láncot [24, 32].

A károsodott mitokondriumokban a zsírsavak béta-oxidációjának és oxidatív foszforilációjának egyensúlya felborul és részlegesen oxidált közti termékek felhalmozódásához vezet. Ez a folyamat hozzájárul az inzulinrezisztencia és a nem alkoholos zsírmáj kialakulásához [24].

## Sejthalál

A hepaticus sejthalál számos mechanizmus során mehet végbe. Oka lehet a fent részletezett oxidatív stressz és a mitokondriális diszfunkció. Több jelátviteli úton zajlik, amelynek során halálreceptor által közvetített kaszkádon keresztül megy végbe a folyamat [33].

A hepatitis A- és E-vírus, a cytomegalovírus, az Epstein-Barr-vírus főleg heveny májkárosodást idéz elő, amelyet elsősorban necrosis jellemez. Az idült májbetegséget létrehozó hepatitis B- és C-vírus-fertőzés során az apoptózis a jellemző sejt-károsodás [33]. A HCV-fertőzött májsejtben TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , interleukin-10 (IL-10), IL-12, IL-22, CCL-3, CCL-4, CXCR-3 ligand, IP-10 és CCR-5 ligand termelődik. Ezek a citokinek és kemokinek a sejthalált különböző útvonalakon keresztül indíthatják el [33–35]. HBV-fertőzés során TNF- $\alpha$ -, TNFR1- és Fas-expresszió következik be. A tumornekrozis-faktor által beindított apoptotikus útvonal (TRAIL) a kaszpáz-8 aktiválódásán keresztül vezet a sejthalálhoz [33, 36].

Alkoholos májkárosodás során az egyik fő mechanizmus a reaktívoxigén-gyök-termelődés a CYP3E1-indukció miatt. Az alkoholfogyasztás a Kupffer-sejtek által termelt citokin felszabadulásához (TNF- $\alpha$ , IL-8) vezet, az endotoxin receptorok (TLR-4) és intracelluláris jelátviteli molekulák (kaspáz-3) kifejeződését fokozza. A folyamat eredményeként sejthalál következik be [33].

Nem alkoholos zsírmájbetegségben a kóros inzulinválasz és lipidanyagcsere, az idült gyulladás és oxidatív stressz felelős a sejthalál bekövetkezéséért. A betegség során keletkező toxikus zsírsavak a lizoszomális apoptotikus útvonalat indítják el, amelynek során a TNF- $\alpha$ , a Fas és a TRAIL-receptor expresszióját írták le biopsziás mintákban [37]. A zsírsavak a JNK-útvonalon keresztül is befolyásolják az intrinszik apoptotikus útvonalat, amelynek következtében mitokondriális permeabilitásfokozódás, citokróm c-felszabadulás és kaszpázaktiválódás jön létre [38].

## A génállomány eltérései

A krónikus májbetegségek progresszióját genetikai tényezők is befolyásolják. Különböző génpolimorfizmusok állnak a vizsgálatok középpontjában. GWAS tanulmányok szerint hepatitis C-vírus-fertőzésben a 19-es kromoszóma IL-28B locusán található genetikai polimorfizmus összefüggést mutat a fibrosis és a gyulladásoos aktivitás mértékével. A D-vitamin-receptor genetikai eltérései a fibrosis előrehaladását befolyásolják. A patatin-szerű foszfolipáz-3 (patatin-like phospholipase 3 – PNPLA-3) genetikai polimorfizmusa összefüggést mutatott a nagyobb cirrhosiskockázattal és a rosszabb terápiás válasszal HCV-fertőzésben [39].

A PNPLA-3 polimorfizmusának szerepét kutatják nem alkoholos zsírmájbetegségben. A PNPLA-3-148MM genotípusúakban kisebb trigliceridszinteket mértek és ritkább volt a metabolikus szindróma előfordulása [40]. A PNPLA-3 I148M (rs738409) -hordozás nagyobb kockázatot jelent a steatosissal, fibrosissal és gyulladással jellemzett progresszív májbetegség kialakulására. Ezen személyeknél nagyobb valószínűséggel alakul ki inzulinrezisztencia és 2-es típusú cukorbetegség [41]. Az MTP 297H (mikroszomális triglicerid transz-

fer protein) polimorfizmusa az NAFLD és az inzulinrezisztencia kialakulására magasabb kockázatot jelent [42].

A TM6SF2-hordozás összefügg a progresszív májbetegségekkel és a metabolikus szindróma kialakulásával [43]. Az NAFLD-ben kimutatott további genetikai eltérések a glukokinázregulátor (GCKR, SNP rs780094), a lipin-1 (LPIN-1), a FATP-5, az UCP-2 és a lizofoszfolipázszerű-1 (LYPLAL-1, SNP rs12137855) -polimorfizmusok [44].

## Epigenetikai szabályozás

A DNS-metiláció, a hisztoneltérések és a mikro-RNS-ek szerepe a legtöbbet vizsgált epigenetikai módosulások. A táplálkozás, különböző gyógyszerek, a stressz és egyéb környezeti hatások befolyásolják ezeket a folyamatokat. Az epigenetikai hatások szerepet játszanak a lipidanyagcserében, a mitokondriális diszfunkcióban, a sejthalál, az oxidatív stressz és a gyulladásos válasz folyamatában. Részt vesznek a nem alkoholos zsírmájbetegség progressziójának fenntartásában. Az epigenetikai faktorok pontos megismerése megelőző és terápiás szereppel bírhat a jövőben [45].

A DNS-metiláció a legismertebb epigenetikai folyamat. A DNS-metiltranszferázok (DNMT) alakítják a citozint 5-metil-citozinná ott, ahol főleg citozin-guanin dinukleotidok találhatók. Ezek a szakaszokon géncsendesítés, azaz a gének átíródását gátló tényezők kódolása történik [46]. A DNS-metiláció az S-adenozilmetionin (SAM) mennyiségétől függ. A különböző ételek metilcsoportot adó (folsav, kolin, betain) képessége kapcsolatban áll a SAM-szintézissel [45].

A folsav katalizáló szerepet tölt be a metilcsoportok szállításában. A folsavelégtelenség kapcsolatban áll a májban történő trigliceridfelhalmozódással nem alkoholos zsírmájbetegségben és steatohepatitisben. A folsavbevitel megváltoztatja a lipidanyagcserében és a metabolikus szindrómában szerepet játszó gének kifejeződését [45, 46].

A hisztonmódosulásokban szerepet játszó reakciók az acetiláció, a metiláció, a foszforiláció és az ubiquitináció. A hisztonacetiláció szerepe jelentős nem alkoholos zsírmájbetegségben [45]. Egér-NAFLD-modellekben a szabad zsírsavak serkentik az ATP-függő kromatin remodelling fehérje Brg1-aktivitását, amely a steatosis, a gyulladásos aktivitás és a kötőszövetes átépülés folyamatában játszik döntő szerepet [47, 48].

A mikro-RNS-ek egyszálú, 18–24 nukleotidhosszúságú, nem kódoló RNS-ek. Gének kifejeződését szabályozzák posztranzkripcionálisan. A csillagsejtek aktiválásában szerepet játszanak a miR-29, a miR-146 és a miR-16 mikro-RNS-ek [49]. HCV-fertőzésben a miR-122 részt vesz a vírus stabilitásában és propagációjában [50–52]. Számos vizsgált mikro-RNS közül a miR-21, a miR-122 és a miR-223 kapcsolatát írták le a fibrosis mértékével krónikus HBV-fertőzésben [53]. Nem alkoholos zsírmájbetegségben a miR-122, a miR-451, valamint a

miR-27 csökkent kifejeződését írták le [54]. NASH-ben a miR-197 és miR-99 szintje korrelált a fibrosis mértékével [45].

## Következtetések

Kulcsfontosságú a krónikus májbetegségek progressziójában szerepet játszó tényezők ismerete. A progresszió folyamata összetett, nem pontosan ismert, számos útvonalon megy végbe.

Több sejt elem vesz részt a kórlefejtásban. Szerepet játszanak a gyulladás, a zsírfelhalmozódás és kötőszövetes átépülés folyamatában. Az általuk termelt citokinek, kemokinek, gyulladásos mediátorok tovább rontják a kialakult károsodást. Fontos tényező továbbá az oxidatív stressz által katalizált mitokondriális káros működés és a következményes májsejtelhalás. A szénhidrát-anyagcsere eltérései és a mikroelemek koncentrációja is befolyásolhatják a betegség előrehaladását. Genetikai és epigenetikai vonatkozások is részt vesznek a krónikus májbetegségek lefolyásának szabályozásában.

A kórlefejtés pontos megismerése befolyásolhatja a kórisme felállítását, a kezelés megkezdésének időpontját, a hosszú távú prognózist, a májtranszplantáció időpontjának megítélését, és főként új terápiás lehetőségek kifejlesztését. Igény van nem invazív diagnosztikus módszerek fejlesztésére, amelyek segítségével a betegség előrehaladása monitorozható. A progresszióban részt vevő több tényező is szerepel nem invazív diagnosztikus módszerekben, pontrendszerekben.

Az életmódváltásnak, az alkohol elhagyásának, az anti-oxidánsterápiának, valamint a testsúlycsökkenés progressziót befolyásoló hatásának vizsgálata kiemelt fontosságú lenne a betegek életminősége szempontjából.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* H. K.: A téma felvetése. E. A., L. G., S. A., B. A., H. K.: A kézirat megszüvegezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Crosas-Molist, E., Fabregat, I.: Role of NADPH oxidases in the redox biology of liver fibrosis. *Redox Biol.*, 2015, 6, 106–111.
- [2] Hagymási, K., Lengyel, G.: Non-alcoholic steatosis/steatohepatitis – 2010. [Nem alkoholos steatosis/steatohepatitis – 2010.] *Orv. Hetil.*, 2010, 151(47), 1940–1945. [Hungarian]
- [3] Attallah, A. M., Omran, M. M., Farid, K., et al.: Development of a novel score for liver fibrosis staging and comparison with eight simple laboratory scores in large numbers of HCV-monoinfected patients. *Clin. Chim. Acta*, 2012, 413(21–22), 1725–1730.

- [4] Forbes, S. J., Russo, F. P., Rey, V., et al.: A significant proportion of myofibroblasts are of bone marrow origin in human liver fibrosis. *Gastroenterology*, 2004, 126(4), 955–963.
- [5] Elpek, G. Ö.: Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. *World J. Gastroenterol.*, 2014, 20(23), 7260–7276.
- [6] Almeda-Valdes, P., Aguilar Olivos, N. E., Barranco-Fragoso, B., et al.: The role of dendritic cells in fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Biomed. Res. Int.*, 2015, 2015, 768071.
- [7] Kmiec, Z.: Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.*, 2001, 161, III–XIII, 1–151.
- [8] Gressner, O. A., Weiskirchen, R., Gressner, A. M.: Biomarkers of liver fibrosis: clinical translation of molecular pathogenesis or based on liver-dependent malfunction tests. *Clin. Chim. Acta*, 2007, 381(2), 107–113.
- [9] Abdul-Hai, A., Abdallah, A., Malnick, S. D.: Influence of gut bacteria on development and progression of non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Hepatol.*, 2015, 7(12), 1679–1684.
- [10] Vrieze, A., Van Nood, E., Holleman, F., et al.: Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*, 2012, 143(4), 913–916.e7.
- [11] Sabaté, J. M., Jouët, P., Harnois, F., et al.: High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity: a contributor to severe hepatic steatosis. *Obes. Surg.*, 2008, 18(4), 371–377.
- [12] Hu, Y., Zhang, H., Li, J., et al.: Gut-derived lymphocyte recruitment to liver and induce liver injury in non-alcoholic fatty liver disease mouse model. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015 Oct 2. doi: 10.1111/jgh.13183. [Epub ahead of print]
- [13] Ma, Y. Y., Li, L., Yu, C. H., et al.: Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol.*, 2013, 19(40), 6911–6918.
- [14] Neuman, M. G., Maor, Y., Nanau, R. M., et al.: Alcoholic liver disease: role of cytokines. *Biomolecules*, 2015, 5(3), 2023–2034.
- [15] Mortensen, C., Andersen, O., Krag, A., et al.: High-sensitivity C-reactive protein levels predict survival and are related to haemodynamics in alcoholic cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2012, 24(6), 619–626.
- [16] Ishikawa, M., Uemura, M., Matsuyama, T., et al.: Potential role of enhanced cytokinemia and plasma inhibitor on the decreased activity of plasma ADAMTS13 in patients with alcoholic hepatitis: relationship to endotoxemia. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2010, 34(Suppl. 1), S25–S33.
- [17] Haggymási, K., Lengyel, G., Tulassay, Zs.: Non-alcoholic fatty liver in 2013. [A nem alkoholos zsírmáj betegségről 2013-ban.] *Magyar Belorv. Arch.*, 2013, 66(4), 185–191. [Hungarian]
- [18] Morales-Ibanez, O., Dominguez, M., Ki, S. H., et al.: Human and experimental evidence supporting a role for osteopontin in alcoholic hepatitis. *Hepatology*, 2013, 58(5), 1742–1756.
- [19] Saxena, N. K., Anania, F. A.: Adipocytokines and hepatic fibrosis. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2015, 26(3), 153–161.
- [20] Grancini, V., Trombetta, M., Lunati, M. E., et al.: Contribution of beta-cell dysfunction and insulin resistance to cirrhosis-associated diabetes: role of severity of liver disease. *J. Hepatol.*, 2015, 63(6), 1484–1490.
- [21] Milic, S., Mikolasevic, I., Krznaric-Zrnic, I., et al.: Nonalcoholic steatohepatitis: emerging targeted therapies to optimize treatment options. *Drug Des. Devel. Ther.*, 2015, 9, 4835–4845.
- [22] Onyekwere, C. A., Ogbera, A. O., Samaila, A. A., et al.: Nonalcoholic fatty liver disease: synopsis of current developments. *Niger. J. Clin. Pract.*, 2015, 18(6), 703–712.
- [23] Del Ben, M., Polimeni, L., Carnevale, R., et al.: NOX2-generated oxidative stress is associated with severity of ultrasound liver steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.*, 2014, 14, 81.
- [24] Gusdon, A. M., Song, K. X., Qu, S.: Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and therapeutics from a mitochondria-centric perspective. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2014, 2014, 637027.
- [25] Cichoż-Lach, H., Michalak, A.: Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J. Gastroenterol.*, 2014, 20(25), 8082–8091.
- [26] Paradies, G., Paradies, V., Ruggiero, F. M., et al.: Oxidative stress, cardiolipin and mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.*, 2014, 20(39), 14205–14218.
- [27] Arguello, G., Balboa, E., Arrese, M., et al.: Recent insights on the role of cholesterol in non-alcoholic fatty liver disease. *Biochim. Biophys. Acta*, 2015, 1852(9), 1765–1778.
- [28] Kim, K. M., Yang, J. H., Shin, S. M., et al.: Sestrin2: a promising therapeutic target for liver diseases. *Biol. Pharm. Bull.*, 2015, 38(7), 966–970.
- [29] Auger, C., Albasawi, A., Contavadoo, M., et al.: Dysfunctional mitochondrial bioenergetics and the pathogenesis of hepatic disorders. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2015, 3, 40.
- [30] Feldman, A., Aigner, E., Weghuber, D., et al.: The potential role of iron and copper in pediatric obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Biomed. Res. Int.*, 2015, 2015, 287401.
- [31] Aigner, E., Weiss, G., Datz, C.: Dysregulation of iron and copper homeostasis in nonalcoholic fatty liver. *World J. Hepatol.*, 2015, 7(2), 177–188.
- [32] Carreras, M. C., Franco, M. C., Peralta, J. G., et al.: Nitric oxide, complex I, and the modulation of mitochondrial reactive species in biology and disease. *Mol. Aspects Med.*, 2004, 25(1–2), 125–139.
- [33] Wang, K.: Molecular mechanisms of hepatic apoptosis. *Cell Death Dis.*, 2014, 5, e996.
- [34] Apolinario, A., Majano, P. L., Alvarez-Perez, E., et al.: Increased expression of T cell chemokines and their receptors in chronic hepatitis C: relationship with the histological activity of liver disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2002, 97(11), 2861–2870.
- [35] Barrett, S., Collins, M., Kenny, C., et al.: Polymorphisms in tumour necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta, interleukin-10, interleukin-6, interferon-gamma, and outcome of hepatitis C virus infection. *J. Med. Virol.*, 2003, 71(2), 212–218.
- [36] Feitelson, M. A., Reis, H. M., Tufan, N. L., et al.: Putative roles of hepatitis B x antigen in the pathogenesis of chronic liver disease. *Cancer Lett.*, 2009, 286(1), 69–79.
- [37] Malhi, H., Barreyro, F. J., Isomoto, H., et al.: Free fatty acids sensitise hepatocytes to TRAIL mediated cytotoxicity. *Gut*, 2007, 56(8), 1124–1131.
- [38] Malhi, H., Bronk, S. F., Werneburg, N. W., et al.: Free fatty acids induce JNK-dependent hepatocyte lipoapoptosis. *J. Biol. Chem.*, 2006, 281(17), 12093–12101.
- [39] Rau, M., Baur, K., Geier, A.: Host genetic variants in the pathogenesis of hepatitis C. *Viruses*, 2012, 4(12), 3281–3302.
- [40] Del Ben, M., Polimeni, L., Brancorsini, M., et al.: Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and patatin-like phospholipase domain-containing protein3 gene variants. *Eur. J. Intern. Med.*, 2014, 25(6), 566–570.
- [41] Firneisz, G.: Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the liver disease of our age? *World J. Gastroenterol.*, 2014, 20(27), 9072–9089.
- [42] Hsiao, P. J., Lee, M. Y., Wang, Y. T., et al.: MTTP-297H polymorphism reduced serum cholesterol but increased risk of non-alcoholic fatty liver disease—a cross-sectional study. *BMC Med. Genet.*, 2015, 16, 93.
- [43] Anstee, Q. M., Day, C. P.: The genetics of nonalcoholic fatty liver disease: Spotlight on PNPLA3 and TM6SF2. *Semin. Liver Dis.*, 2015, 35(3), 270–290.
- [44] Dongiovanni, P., Romeo, S., Valenti, L.: Genetic factors in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver and steatohepatitis. *Biomed. Res. Int.*, 2015, 2015, 460190.

- [45] Sun, C., Fan, J. G., Qiao, L.: Potential epigenetic mechanism in non-alcoholic fatty liver disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015, 16(3), 5161–5179.
- [46] Page, A., Mann, D. A.: Epigenetic regulation of liver fibrosis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, 2015, 39(Suppl. 1), S64–S68.
- [47] Da Silva, R. P., Kelly, K. B., Al Rajabi, A., et al.: Novel insights on interactions between folate and lipid metabolism. *Biofactors*, 2014, 40(3), 277–283.
- [48] Tian, W., Xu, H., Fang, F., et al.: Brahma-related gene 1 bridges epigenetic regulation of proinflammatory cytokine production to steatohepatitis in mice. *Hepatology*, 2013, 58(2), 576–588.
- [49] Lambrecht, J., Mannaerts, I., van Grunsven, L. A.: The role of miRNAs in stress-responsive hepatic stellate cells during liver fibrosis. *Front. Physiol.*, 2015, 6, 209.
- [50] Li, G., Cai, G., Li, D., et al.: MicroRNAs and liver disease: viral hepatitis, liver fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Postgrad. Med. J.*, 2014, 90(1060), 106–112.
- [51] Lendvai, G., Jármai, K., Karácsony, G., et al.: Elevated miR-33a and miR-224 in steatotic chronic hepatitis C liver biopsies. *World J. Gastroenterol.*, 2014, 20(41), 15343–15350.
- [52] Lendvai, G., Kiss, A., Kovalszky, I., et al.: Alterations in microRNA expression patterns in liver diseases. [Eltérések a májbetegségek mikro-RNS-expresszió mintázatában.] *Orv. Hetil.*, 2010, 151(45), 1843–1853.
- [53] Zhang, Q., Xu, M., Qu, Y., et al.: Analysis of the differential expression of circulating microRNAs during the progression of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Mol. Med. Rep.*, 2015, 12(4), 5647–5654.
- [54] Halász, T., Horváth, G., Pár, G., et al.: miR-122 negatively correlates with liver fibrosis as detected by histology and FibroScan. *World J. Gastroenterol.*, 2015, 21(25), 7814–7823.

(Hagymási Krisztina dr.,  
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088  
e-mail: hagymasi.krisztina@med.semmelweis-univ.hu)

A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kara örömmel tesz eleget annak a hagyománynak, hogy volt diákjait jubileumi díszoklevéllel tünteti ki.

Kérjük ezért azokat az orvosokat, akik diplomájukat az egyetem jogelődjénél, a BUDAPESTI KIRÁLYI MAGYAR PÁZMÁNY PÉTER TUDOMÁNYEGYETEMEN, a PÁZMÁNY PÉTER TUDOMÁNYEGYETEMEN, illetve a BUDAPESTI ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEMEN

1941-ben  
1946-ban  
1951-ben  
1956-ban  
1966-ban

szerezték meg, és szakterületükön legalább 30 évig dolgoztak, nyújtsák be kérelmüket a *platina, rubin, vas, gyémánt*, illetve *arany díszoklevél* elnyerése érdekében lehetőleg **2016. április 30-ig**, a következő címre, az alábbi jelentkezési lapon.

A jubileumi díszoklevelek átadására előreláthatóan októberben kerül sor.  
A pontos időpontról meghívó útján küldünk értesítést.

**Semmelweis Egyetem Általános – Orvostudományi Kar**  
OM azonosító: FI62576  
Dékáni Hivatal  
1085 Budapest, Üllői út 26. vagy 1428 Budapest Pf. 2.

**JELENTKEZÉSI LAP**  
arany, gyémánt, vas, rubin és platina díszoklevélhez

NÉV .....  
(névváltoztatás feltüntetésével) .....

Születési idő: .....  
Diploma kelte: .....  
Lakcím: .....  
Telefonszám: .....  
E-mail cím: .....  
Utolsó munkahely: .....  
Rövid szakmai önéletrajz:

Dátum: .....  
.....  
kérelmező aláírása