

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Fibróza - patogenézia a klinický význam

Bakalárska práca

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2021/2022

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Milota Kubešová**
Osobní číslo: **C19169**
Studijní program: **B0512A130006 Analýza biologických materiálů**
Téma práce: **Fibróza – patogenézia a klinický význam**
Téma práce anglicky: **Fibrosis – Pathogenesis And Clinical Significance**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracovat teoretickou rešerši týkající se fibrózy.
2. V první části popsat buněčné a molekulární mechanismy.
3. Druhou část věnovat fibrotickým onemocněním a jejich rozdělení dle oblasti poškození.
4. V poslední části se zaměřit na vybranou oblast poškození a více ji popsat.
5. V závěru popsat terapeutické možnosti.

Rozsah pracovní zprávy: 25 s.
Rozsah grafických prací: dle potřeby
Forma zpracování bakalářské práce: tištěná
Jazyk zpracování: Slovenština

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Katarína Svrčková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2021**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2022**

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc. v.r.
děkan

L.S.

prof. Mgr. Roman Kandžar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2022

Vyhlasujem:

Prácu s názvom Fibróza - patogenézia a klinický význam som vypracovala samostatne. Všetky literárne pramene a informácie, ktoré som v práci využila, sú uvedené v zozname použitej literatúry.

Bola som zoznámená s tým, že sa na moju prácu vzťahujú práva a povinnosti vyplývajúce zo zákona č. 121/2000 Sb., o autorskom práve, právach súvisiacich s autorským právom a o zmene niektorých zákonov (autorský zákon), v znení neskorších predpisov, najmä so skutočnosťou, že Univerzita Pardubice má právo na uzavretie licenčnej zmluvy o použití tejto práce ako školského diela podľa § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tým, že pokiaľ dôjde k použitiu tejto práce mnou alebo bude poskytnutá licencia o použití inému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávnená od mňa požadovať primeraný príspevok na úhradu nákladov, ktoré na vytvorenie diela vynaložila, a to podľa okolností až do ich skutočnej výšky.

Beriem na vedomie, že v súlade s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o zmene a doplnení ďalších zákonov (zákon o vysokých školách), v znení neskorších predpisov, a smernicou Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidlá pre odovzdávanie, zverejňovanie a formálnu úpravu záverečných prác, v znení neskorších dodatkov, bude práca zverejnená prostredníctvom Digitálnej knižnice Univerzity Pardubice.

V Pardubiciach, dňa 30.6.2022

Milota Kubešová v. r.

POĎAKOVANIE

Touto cestou by som sa rada poďakovala mojej vedúcej Mgr. Kataríne Svrčkovej, Ph.D. za veľkú ochotu, trpezlivosť a vedenie pri vypracovávaní tejto bakalárskej práce. Nesmierna vďaka patrí tiež mojim rodičom, starým rodičom a drahému manželovi za ich podporu počas môjho štúdia.

ANOTÁCIA

Táto bakalárska práca sa venuje fibróze, jej patogenézii a klinickému významu. Stručne vysvetľuje proces hojenia a vzniku fibrózy. Tiež popisuje základné mechanizmy fibrotických procesov. Ďalej stručne rozoberá najvýznamnejšie fibrotické ochorenia, rozdelené podľa oblasti poškodenia. Na záver predstavuje dostupné a potencionálne možnosti ich liečby.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

Fibróza, fibrotické ochorenia, mechanizmy fibrózy, myofibroblasty, terapia fibrózy

ANNOTATION

This Bachelor's thesis provides a review of fibrosis, its pathogenesis and clinical significance. It elaborates on the development and mechanisms of fibrosis, as well as the most significant fibrotic diseases. Finally, it summarizes available therapies and some perspective options currently in the pipeline.

KEY WORDS

Fibrosis, fibrotic disease, mechanisms of fibrosis, myofibroblasts, therapy of fibrosis

OBSAH

Úvod.....	12
1 Hojenie a fibróza	13
1.1 Hojenie	13
1.2 Fibróza.....	14
1.2 Zlyhanie procesu hojenia	16
1.2.1 Zvrátenie procesu hojenia v prospech fibrózy	16
1.2.2 Nové poznatky	17
2 Bunkové a molekulárne mechanizmy fibrózy	19
2.1 Vznik myofibroblastov.....	19
2.2 Regulácia myofibroblastov	19
2.3 Chemokíny a ich funkcia	20
2.4 Cytokíny a ich funkcia	20
2.5 Rola TGF β	21
2.6 Zmeny cievneho zásobenia	22
2.7 Rola angiotenzínu II.....	22
3 Fibrotické ochorenia podľa oblasti poškodenia.....	23
3.1 Pľúca	23
3.1.1 Idiopatická pľúcna fibróza	23
3.1.2 Cystická fibróza	23
3.2 Obličky.....	24
3.3 Kardiovaskulárny systém	26
3.3.1 Fibróza myokardu	26
3.4 Kožné ochorenia.....	26
3.4.1 Sklerodermia	26
3.4.2 Hypertrofické jazvy a keloidy.....	28
3.5 Ďalšie oblasti poškodenia.....	30
3.5.1 Choroba štepu proti hostiteľovi	30
3.5.2 Dunchenneova svalová dystrofia	31
3.5.3 Ormondova choroba	32
4 Fibrotické ochorenia tráviaceho traktu	34
4.1 Cirhóza pečene	34
4.2 Infekčná hepatitída	35

4.3	Nealkoholová tukovatená pečeň.....	36
4.4	Crohnova choroba	38
4.5	Ulcerózna kolitída	39
4.6	Postradiačná gastroenteritída	40
5	Rezolúcia fibrózy.....	41
5.1	Je fibróza návratný proces?	41
5.2	Mechanizmy rezolúcie	41
6	Terapeutické možnosti.....	43
6.1	Aktuálne dostupná farmakoterapia	43
6.2	Nové potencionálne možnosti	44
	Záver	47
	Zoznam použitej literatúry	49

ZOZNAM OBRÁZKOV A TABULIEK

Obrázok 1 – Grafické znázornenie ovplyvnenia vzniku fibrózy dvoma osami pôsobenia cytokínov.....	21
Obrázok 2 – Kožné prejavy difúznej SSc na prstoch ruky	28
Obrázok 3 – Akvarelová ilustrácia znázorňujúca vzhľad jednotlivých typov jaziev	29
Obrázok 4 – Črevná fibróza u IBD	39
Tabuľka 1 – Prehľad orgánov najčastejšie ovplyvnených fibrózou.	15
Tabuľka 2 – Vyvíjané možnosti farmakoterapie fibrotických procesov	45-46

ZOZNAM SKRATIEK

AIDS	Syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti (z angl. Acquired Immune Deficiency Syndrome)
ARMD	Vekom spôsobená makulárna degenerácia (z angl. Age-Related Macular Degeneration)
ATP	Adenozíntrifosfát (z angl. Adenosine Triphosphate)
BMI	Index telesnej hmotnosti (z angl. Body Mass Index)
CCL	Chemokín zo skupiny CC-chemokínov
CD	Crohnova choroba (z angl. Crohn Disease)
CF	Cystická fibróza
CFTR	Regulátor transmembránového prenosu pri cystickej fibróze (z angl. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)
CKD	Chronická obličková choroba (tiež chronické ochorenie obličiek, z angl. Chronic Kidney Disease)
COVID-19	Ochorenie spôsobené koronavírusom SARS-CoV-2 (z angl. Coronavirus Disease 19)
CT	Počítačová tomografia (z angl. Computed Tomography)
DMD	Duchenneova svalová dystrofia (z angl. Duchenne Muscular Dystrophy)
DNA	Deoxyribonukleová kyselina (z angl. Deoxyribonucleic Acid)
ECM	Extracelulárna matrix
EMT	Epitelovo-mezenchýmová premena (z angl. Epithelial-to-Mesenchymal Transition)
EndoMT	Endotelovo-mezenchýmová premena (z angl. Endothelial-to-Mesenchymal Transition)
GvHD	Reakcia štepu proti hostiteľovi (z angl. Graft versus Host Disease)
GvL	Reakcia štepu proti leukémií (z angl. Graft versus Leukemia)
GvT	Reakcia štepu proti nádoru (z angl. Graft versus Tumor)
HBV	Vírus hepatitídy B
HCC	Hepatocelulárny karcinóm (z angl. Hepatocellular Carcinoma)
HLA	Ludský leukocytárny antigén, hlavný histokompatibilný komplex u človeka (z angl. Human Leucocyte Antigen)
HSC	Hematopoetické kmeňové bunky (z angl. Hematopoietic Stem Cells)
HTS	Vysoko výkonné sekvenovanie (z angl. High-Throughput Sequencing)

CHOCHP	Chronická obštrukčná choroba pľúc
IBD	Idiopatický črevný zápal (tiež nešpecifický črevný zápal, zápalové ochorenie čreva, z angl. Inflammatory Bowel Disease)
IBS	Syndróm dráždivého čreva (z angl. Irritable Bowel Syndrome)
IL	Interleukín
IPF	Idiopatická pľúcna fibróza
MAFLD	Tuková choroba pečene asociovaná s metabolickým syndrómom (z angl. Metabolic Associated Fatty Liver Disease)
MMPs	Matrixové metaloproteinázy (z angl. Matrix Metalloproteinases)
MoAb	Monoklonálna protilátka (z angl. Monoclonal Antibody)
NADPH+H ⁺	Redukovaná forma nikotínamidadenín dinukleotidfosfát (z angl. Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate)
NAFLD	Nealkoholová tuková choroba pečene (z angl. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)
NK bunky	Prirodzené zabíjačské bunky (z angl. Natural Killer Cells)
NLR	Nod-like receptor
NSAIDs	Nesteroidné antiflogistiká (z angl. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)
PAMP	Molekulárne vzory mikrobiálnych štruktúr (z angl. Pathogen-Associated Molecular Patterns)
PET	Pozitrónová emisná tomografia
PPRs	Receptory rozpoznávajúce molekulárne vzory (z angl. Pattern Recognition Receptors)
RNA	Ribonukleová kyselina (z angl. Ribonucleic Acid)
SSc	Systémová skleróza (z angl. Systemic Sclerosis)
TGF-β	Transformujúci rastový faktor β (z angl. Transforming Growth Factor β)
Th1, Th2	Pomocné T-lymfocyty (z angl. T-Helper Cells)
TIMPs	Inhibítory metaloproteináz (z angl. Tissue Inhibitor of Metalloproteinases).
TLRs	Toll-like receptory
TNF	Faktor nádorovej nekrózy (z angl. Tumor Necrosis Factor)
UC	Ulcerózna kolitída (z angl. Ulcerative Colitis)
USA	Spojené štáty americké (z angl. United States of America)

ÚVOD

Fibróza nie je chorobou sama o sebe – je to dôsledok hojenia, pri ktorom došlo k nerovnováhe v regulácií. Ide o dynamický proces objavujúci sa u mnohých stavov s prebiehajúcim chronickým zápalom. Zasahovať môže akýkoľvek orgán v tele a vo väčšine prípadov spôsobuje nevratné narušenie štruktúry a obmedzenie, či až stratu funkcie daného orgánu.

Vznik fibrotického tkaniva spočíva v nadmernej akumulácii zložiek extracelulárnej matrix (ECM) ako je napríklad kolagén, alebo fibronektín. Je prirodzenou súčasťou procesu hojenia a zaceľovania rán po poškodení kdekoľvek v tele. V následku zranenia dochádza k aktivácii fibroblastov prítomných v tkanive, zvýšeniu ich kontraktility premenou na myofibroblasty, uvoľňovaniu molekulárnych mediátorov zápalu a syntéze jednotlivých zložiek ECM. Kombináciou týchto dejov sa započína proces hojenia. Pokiaľ bolo pôvodné poškodenie jednorazové a menej závažného charakteru, proces hojenia je efektívny a vyústi do obnovenia funkčnej štruktúry pôvodného tkaniva. Ak je však poranenie závažné, alebo chronické a opakuje sa, dochádza počas hojenia k akumulácii zložiek ECM, čo vedie k narušeniu stavby okolitého tkaniva vrátane jeho funkcie a výsledkom môže byť až orgánové zlyhanie.

Jednotlivé fibrotické ochorenia zdieľajú podobné mechanizmy vzniku a je možné ich deliť na základe oblasti poškodenia. Spolu sú zodpovedné až za 45 % všetkých úmrtí vo vyspelých krajinách. Fibróza preto predstavuje významnú záťaž pre spoločnosť i zdravotníctvo, čo motivuje ďalší výskum za účelom objavenia možných cieľov terapeutického zásahu. Možnosti farmakologickej liečby fibrózy a s ňou spojených chorôb sú dnes stále ešte veľmi obmedzené. Existuje totiž nesúlad medzi teoretickými poznatkami, ktoré o fibróze máme, vrátane možných mechanizmov zásahu, a ich prenositeľnosťou do účinnej a bezpečnej terapie.

1 HOJENIE A FIBRÓZA

1.1 Hojenie

Zápalový proces v organizme alebo pôsobenie rôznych mechanických vplyvov, či toxínov, môže viesť k poškodeniu tkanív. Hojenie je potom následná snaha organizmu o obnovu pôvodného stavu (tkaniva, či celého orgánu) – a to ako zo stavebného, tak aj funkčného hľadiska. [1]

Počas hojenia dochádza k dvom základným procesom. Regenerácia, alebo aj hojenie *ad integrum*, je nahradzovanie poškodeného tkaniva novým tkanivom rovnakej funkcie a štruktúry. Deje sa tak na základe proliferácie (množenia) zachovalých buniek v okolí rany, alebo novou diferenciaciou kmeňových buniek, ktoré následne svojou morfológiou i funkciou plne nahradia pôvodné (poškodené) bunky. Ide prirodzene o jav preferovaný, avšak nie vždy možný. Jednou z podmienok pre umožnenie tohto procesu je zachovanie spojivovej kostry v mieste poškodenia, vrátane bazálnej membrány daného epitelu. Ďalším faktorom môže byť tiež typ poškodeného tkaniva (a jeho prípadná neschopnosť regenerácie). [1, 2]

Na druhej strane pri reparácií dochádza k nahradeniu tkanivom, ktoré je funkčne i štruktúrne „menejcenné“ (napr. väzivo). Tento proces je preto tiež označovaný ako hojenie *per defectum* a vyznačuje sa zjazvením poškodenej oblasti. Dochádza k nemu v prípadoch, kedy nie je možné podstúpiť (kompletnú) regeneráciu. To môže byť dané príliš rozsiahlym poškodením tkaniva, pokiaľ došlo k poškodeniu tkaniva vrátane jeho bazálnych membrán, alebo pokiaľ sa poškodenie vyskytuje v type tkaniva, ktoré má všeobecne veľmi nízku schopnosť regenerácie. [1, 2]

Reparácia nastáva po prvotnej fáze zápalovej reakcie. Sama sa skladá z niekoľkých kľúčových, na seba nadväzujúcich procesov. V prvom rade ide o tvorbu nových ciev – angiogenézia. Vďaka nim môže dochádzať k prísunu kľúčových signálov a efektorových buniek priamo k miestu poškodenia. Ďalej dochádza k aktivácií, migrácií a proliferácií (množeniu) fibroblastov, vrátane špecifickej skupiny – myofibroblastov. Aktivované fibroblasty sa následne na mieste podieľajú na reparácií tvorbou extracelulárnej matrix. U tej napokon dochádza k remodelácií, čím postupne vzniká jazva z väzivového tkaniva a celý proces je tak zakončený. [1]

Základnou bunkou väzivového tkaniva je fibroblast. Ide o aktivovanú formu fybrocytu (pokojuvé štádium). Pri poranení dochádza k ich migrácií na miesto poškodenia, kde následne

produkujú ECM. Okrem migrujúcich fibroblastov (mezenchymiálne kmeňové bunky – presúvajú sa z kostnej drene a následne podstupujú diferenciáciu pod vplyvom rastových faktorov) sa zapojujú aj fibroblasty priamo prítomné v konkrétnej oblasti (tzv. rezidentné fibroblasty). U časti týchto buniek dochádza k transformácií na tzv. myofibroblasty. Tie sa vyznačujú svojou schopnosťou produkovať α -aktín (prítomný inak hlavne v bunkách hladkého svalu). Svojím vzhľadom sa od ostatných fibroblastov nelíšia, vyznačujú sa však dôležitou funkciou: vďaka prítomnosti produkovaného α -aktínu sú schopné kontrakcie, rovnako ako bunky hladkej svaloviny. Táto ich vlastnosť slúži pre sťahovanie poškodeného miesta v rámci procesu hojenia. [3, 4]

V priebehu procesu hojenia sa obsah extracelulárnej matrix mení. V rannej fáze (prvé dni po poranení) je jej najvýznamnejšou zložkou kyselina hyalurónová, podieľajúca sa na tkanivovej regenerácii a angiogenéze. Po niekoľkých dňoch dochádza k aktivácii fibroblastov, ktoré začnú produkovať matrix s výraznejším obsahom kolagénu a fibronektínu. Matrix s takýmto zložením sa vyznačuje lepšími kontraktačnými vlastnosťami, vďaka čomu môže dochádzať k mechanickému zacel'ovaniu rany, v spolupráci so spomenutými kontraktačnými myofibroblastami. [1]

1.2 Fibróza

Fibróza môže byť popísaná ako „proces hojenia, ktorý sa vymkol spod kontroly“. [5] Pri fibróze dochádza k nadmernej tvorbe extracelulárnej matrix a ukladaniu kolagénu do poškodenej oblasti. Výsledkom je zvýšená tuhosť tkanív a zároveň poškodená funkcia daného orgánu. Vo veľmi vážnych prípadoch dochádza až k orgánovému zlyhaniu, ktoré môže mať fatálne následky. [6]

Kolagén je významnou zložkou ECM. Jeho ukladanie do interstícia je podstatou zjazvovania (fibrotizácie). K tomu dochádza ako k odpovedi na jednorazové poškodenie tkaniva a v konečnom dôsledku je zachovaná dostatočná funkčnosť daného orgánu. [6]

Fibróza je však extrémnym prípadom fibrotizácie. Na rozdiel od fyziologického procesu hojenia ide o dôsledok zápalových reakcií, ktoré sú chronické a teda prebiehajú dlhodobo. Vyvolané môžu byť rôznymi stimulmi. Okrem mechanického poškodenia to môže byť napríklad alergická alebo autoimunitná reakcia organizmu, rádiácia alebo rôzne chemické podnety a v neposlednom rade i pretrvávajúce vážne infekcie. [5, 7]

Ako bude neskôr priblížené v 6. kapitole venujúcej sa dostupným možnostiam liečby fibrotických stavov v dnešnej dobe, aktuálne terapeutické postupy sa zameriavajú na miernenie účinkov fibrózy a cieľia na mechanizmy ovplyvňujúce zápal. Moderné výskumy a mnohé štúdie však v poslednej dobe poukazujú na rozdiely medzi mechanizmami vzniku fibrózy a mechanizmami pôsobiacich v rámci zápalovej reakcie. [6]

Fibróza ovplyvňuje rôzne orgánové systémy. Medzi najčastejšie fibrotické ochorenia patrí napríklad cirhóza pečene, fibróza pľúc, či pankreatitída. Široké spektrum pôsobenia patologických fibrotických procesov je ilustrované na príkladoch orgánov potencióálne ovplyvnených fibrózou v tabuľke 1, a to vrátane faktorov podieľajúcich sa na rozvoji fibrózy pre konkrétne oblasti. [7]

Tabuľka 1 – Prehľad orgánov najčastejšie ovplyvnených fibrózou. [7]

Orgán	Faktory podieľajúce sa na vzniku fibrózy v danej oblasti
Pečeň	Infekčná hepatitída, alkoholizmus
Pľúca	Idiopatická pľúcna fibróza, cystická fibróza
Obličky	Hypertenzia
Srdce, cievy	Infarkt myokardu, hypertenzia, ateroskleróza, restenóza*
Oči	Makulárna degenerácia, retinopatia
Koža	Popáleniny, genetické faktory
Podžalúdočná žľaza	Autoimunitné reakcie, dedičné faktory
Črevá	Crohnova choroba, idiopatické črevné zápaly, patogény
Mozog	Alzheimerova choroba, AIDS
Kostná dreň	Rakovina, ↑ vek
Multiorgánová fibróza	Pooperačné komplikácie, užívanie liekov, radiácia, mechanické poškodenie

*Restenóza je obnovením stenózy, ku ktorému dochádza napríklad po angioplastike.

1.2 Zlyhanie procesu hojenia

1.2.1 Zvrátenie procesu hojenia v prospech fibrózy

Ako bolo popísané vyššie, mechanické poranenie alebo iné poškodenie tkaniva vedie k procesom hojenia, ktoré sa však môžu líšiť svojim priebehom a v konečnom dôsledku i finálnym „produktom“. Reparácia tkanív je prirodzený proces, ktorým organizmus reaguje na vzniknutú situáciu so snahou o zacelenie postihnutého miesta. Nakoniec dochádza k oprave tkaniva a i keď zaniknuté bunky nie sú nahradené bunkami rovnakého typu a funkcie (regenerácia), stále zostáva zachovaná celková integrita a funkčnosť celého orgánu. Nekontrolovateľná fibróza, pri ktorej dochádza k nadmernej tvorbe ECM vrátane kolagénu, vedie k trvalému poškodeniu daného orgánu a jeho funkcie, čo môže mať za následok až orgánové zlyhanie a ďalšie významné komplikácie. [6]

Zatiaľ sa nevie presne, aké všetky mechanizmy sa podieľajú na regulácii týchto procesov, určujúc, ktorý z finálnych výsledkov nastane. Je však zrejmé, že široká škála rôznorodých faktorov sa podieľa na ovplyvňovaní tohto deja. [6, 8]

Existujú tri teoretické prístupy popisujúce možnosti určenia, kedy sa normálne hojenie zvrhne do fibrózy. [9]

1.2.1.1 Lineárna teória

Prvou z týchto teórií je tzv. lineárna. Popisuje situáciu, kedy je zranenie nasledované zápalovou reakciou, ktorá spôsobuje ďalšie poškodenie tkaniva. Pravdepodobnosť správneho zhojenia rany je podľa tejto teórie daná presnou súhrou konkrétnych faktorov. Patrí k nim miera poškodenia, schopnosť daného tkaniva prekonať zápalovú reakciu, prítomnosť a závažnosť pretrvávajúcich komplikácií – ako napríklad pokračujúca infekcia. V prípade tohto modelu by bolo možné ďalej skúmať tento konkrétny súbor faktorov, čo ich ovplyvňuje a s pokročilým porozumením by bolo možné stanoviť, ktorým smerom sa bude hojivý proces v konkrétnom prípade vyvíjať. [9]

Na základe tohto prístupu by sa dalo očakávať, že orgány prechádzajúce najväčšou mierou zápalu budú mať najmenšiu šancu pre skutočnú reparáciu. Klinická prax však ukazuje, že to tak nie je. Podporným príkladom môže byť hojivý proces po akútnom zranení pľúc. [10, 11]

1.2.1.2 Stochastická teória

V nadväznosti na (realite neodpovedajúci) predchádzajúci návrh, vznikla opačná predstava. Vyjadruje, že vzťah medzi mierou prebiehajúceho zápalu a konečným poškodeným tkanivom je náhodný. Ide preto o tzv. stochastickú teóriu vzniku fibrotických procesov. [9]

Tento prístup je podporený klinickými skúsenosťami v starostlivosti o pacientov s akútnym poškodením pľúc na jednotkách intenzívnej starostlivosti. Štatisticky dochádza k reparácii pľúc a zvládnutiu akútneho stavu v polovici prípadov. Druhú polovicu naopak tvoria prípady, kde proces hojenia neprebehne správne a pacient v dôsledku zranení a rozsiahleho poškodenia pľúc zomiera. [11]

V kontexte tejto predstavy ani rozsiahle poznatky o molekulárnych mechanizmoch patogenézie či presná analýza prebiehajúceho stavu u konkrétneho pacienta nezaručí správnu prognózu. [9]

1.2.1.3 Genetická teória

Tretia, genetická teória, zahŕňa prvky oboch prechádzajúcich predstáv. Uznáva, že závažnosť zranenia či zápalu, alebo aj náhoda ovplyvňujú proces hojenia a jeho smerovanie. [9]

Na rozdiel od lineárnej paradigmy chápe mezenchymálne bunky ako aktívne články fibroproliferatívnej reakcie, ktoré sú schopné zmeny vlastnej diferenciácie vplyvom prezápalových mediátorov. Teda, že tieto bunky nie sú iba pasívnymi vykonávateľmi signálnych dráh, ale vplyvom signálov dochádza k aktivácii a zmenám v génovej expresii, ktoré už ďalej prebiehajú samovoľne bez potreby kontinuálnej aktivácie. [9]

1.2.2 Nové poznatky

Uvedené teórie predstavujú dnes už starší spôsob pristupovania k problematike vzniku fibrotických procesov. Aj keď do dnešnej doby stále zostáva veľa nezodpovedaných otázok v oblasti výskumu fibrózy a jej vzniku, novšie štúdie podporujú predstavu vyjadrenú hlavne kombináciou lineárnej a genetickej teórie. Toto spojenie je reflektované napríklad i v zistení, že dôležitú úlohu v týchto procesoch by mohla zohrávať epigenetika, ktorá sa ako pomerne moderná oblasť výskumu významne rozvíja odkedy boli tieto teórie pôvodne sformulované. [4]

Najviac však v spojitosti s metodickými pokrokmi (napríklad revolučné použitie metód jednobunkovej multiomiky – z angl. single Cell Multi-Omics) vyvstáva skutočnosť, že vznik a rozvoj fibrózy je veľmi komplexný a multifaktorálny dej. Jednotlivé mechanizmy uplatňujúce

sa pri tomto deji budú ďalej rozobrané v príslušnej kapitole. Rozvíjajúce sa porozumenie fibrotickým procesom zároveň otvára možnosti nových potencionálnych terapeutických prístupov. [4, 6, 12]

2 BUNKOVÉ A MOLEKULÁRNE MECHANIZMY FIBRÓZY

2.1 Vznik myofibroblastov

Myofibroblasty sú bunky, ktoré po svojej aktivácii produkujú ECM (vrátane kolagénu) a dôležitým spôsobom sa tak podieľajú na vzniku fibrózy. K ich tvorbe dochádza z rôznych zdrojov. Môže ísť o pôvodné mezenchýmové bunky nachádzajúce sa priamo v mieste poškodenia, premenené epitelové či endotelové bunky, alebo fibrocyty pochádzajúce z kmeňových buniek, dopravené na miesto potreby krvným obehom. [7, 13, 14]

2.2 Regulácia myofibroblastov

Spúšťače aktivácie myofibroblastov je možno rozdeliť do troch skupín podľa pôvodu. Sú to parakrinné, autokrinné signály a molekuly produkované patogénnymi organizmami prítomnými v tele. Všetky tri skupiny faktorov sa zároveň podieľajú i na udržiavaní aktivácie myofibroblastov. [7]

Parakrinné signály pochádzajú z aktivovaných lymfocytov. Ide predovšetkým o IL-6 ktorý slúži ako rastový faktor pre myofibroblasty. Príkladom autokrinného signálu je pôsobenie TGF- β , ktorý je bližšie rozobraný v samostatnej kapitole. [7, 14]

Etiológia viacerých fibrotických ochorení je spojená s infekciou. V takom prípade sú zdrojom chronického zápalu a vzniku fibrózy baktérie, vírusové častice, plesne alebo mnohobunkové parazity. Štruktúry PAMPs nachádzajúce sa na povrchu týchto organizmov sa podieľajú na aktivácii myofibroblastov a tiež udržiavaní ich aktivovaného stavu. K aktivácii myofibroblastov sa môžu zapájať tiež baktérie fyziologicky prítomné v tráviacej sústave. [7, 14]

Vzory PAMP sú štruktúry produkované patogénmi (napr. lipoproteíny) ktoré sú rozpoznávané receptormi PPR nachádzajúcimi sa na povrchu rôznych buniek vrátane fibroblastov. Rozpoznávanie štruktúr PAMP týmito receptormi je kľúčovým procesom v rámci reakcie na infekciu. Dochádza vďaka nemu k aktivácii cytokínov a chemokínov podporujúcich vznik zápalu. Medzi PPRs patria napríklad TLRs. Ich ligandy dokážu priamo aktivovať fibroblasty a podnecujú ich diferenciáciu na myofibroblasty schopné produkovať kolagén. Inhibícia tejto signalizácie spojennej s TLRs je preto tiež jedným z možných spôsobov ovplyvnenia vzniku a liečby fibrotických procesov. [7, 14]

2.3 Chemokíny a ich funkcia

Chemokíny sú podskupinou cytokínov. Sú produkované bielymi krvinkami a funkčne pôsobia ako chemoatraktanty. Na základe ich účinku dochádza k hromadeniu dôležitých efektorových buniek na miesto poranenia – a to napríklad práve myofibroblastov a tiež makrofágov. [7]

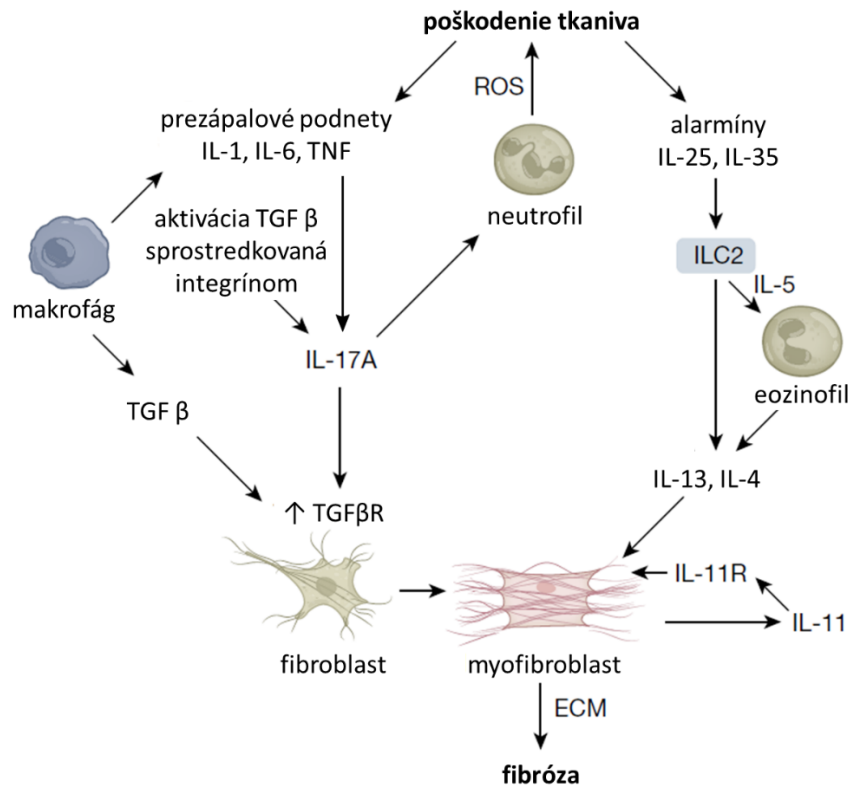
Najdôležitejšími v tomto procese sú dve rodiny receptorov, podieľajúcich sa na regulácii mechanizmu vzniku fibrózy. Prvou skupinou sú tzv. CC-chemokíny. Dôležitým zástupcom z tejto skupiny je napríklad monocytový chemoatrakčný proteín-1 (CCL2). Do druhej skupiny – CXC-chemokínov patrí napríklad makrofágový zápalový proteín 1 alfa (CCL3). Oba z uvedených chemokínov fungujú ako mediátori fibrózy. [7] Výsledky štúdií ukázali, že protilátky proti nim sú schopné zásadne mierniť vznik fibrózy. [15, 16]

2.4 Cytokíny a ich funkcia

Okrem TGF- β boli identifikované aj ďalšie cytokíny pochádzajúce z rôznych buniek, ktoré pôsobia ako spúšťače fibrózy. Dôležitým z nich je najmä IL-17a, produkovaný T_H lymfocytmi, neutrofilmi a žírnymi bunkami. Podporuje produkciu TGF- β a zároveň zvyšuje citlivosť fibroblastov voči jeho pôsobeniu, skrz zvýšenie a stabilizáciu expresie receptorov TGF β RII, rozpoznávajúcich TGF- β . [17-21] Podobné pôsobenie na signalizáciu TGF- β u fibroblastov má tiež cytokín IL-22. [6, 22]

Druhá osa pôsobenia cytokínov na vznik fibrózy je tvorená IL-4 a IL-13, ktoré sú asociované s prítomnosťou eozinofilov. Ako koinduktory pre túto osu pôsobia alarmíny (IL-25, IL-35), zatiaľ čo predchádzajúca osa spolupráce IL-17a s TGF- β je podporovaná prezápalovými cytokínmi akútnej fázy prirodzenej imunity (IL-1, IL-6, TNF). [6, 23, 24]

Zatiaľ nie je úplne objasnený presný vzťah medzi pôsobením týchto dvoch vetiev signalizácie cytokínmi. Viaceré výskumy však naznačujú, že vplyv na dominantné postavenie jednej alebo druhej varianty má typ poškodenia buniek a doba jeho trvania. Niektoré štúdie tiež naznačujú vzájomnú krížovú reguláciu medzi oboma osami, čo sa prejavuje up-reguláciou jednej v prípade, že druhá je cielene terapeuticky inhibovaná. [6, 25] Preto sa ako možný prístup ukazuje zacielenie takých mediátorov, ktoré sú spoločnými pre pôsobenie oboch cytokínových ciest – čo je napr. IL-11, ktorý spája prefibrotické signály oboch dráh. [24, 26, 27]



Obrázok 1 – Grafické znázornenie ovplyvnenia vzniku fibrózy dvoma osami pôsobenia cytokínov. Prevzaté a upravené podľa: Henderson 2020 [6]

2.5 Rola TGF β

Na základe aktuálnych poznatkov je TGF- β považovaný za najvýznamnejší profibrotický signál, vyvolávajúci premenu fibroblastov na myofibroblasty schopné produkovať ECM. Jeho celková inhibícia však nie je vhodná pre terapeutické využitie, vzhľadom na jeho široké pôsobenie v rámci organizmu. Ako nežiadúce účinky by sa v takom prípade mohli rozvinúť poruchy srdčných chlopní, autoimunitné reakcie, narušenie homeostázy slizníc a vznik rakovinového bujnenia. [28] Stratégie vhodnej terapie obchádzajúcej tieto riziká by prípadne mohli byť dosiahnuté voľbou vhodnej miery a doby pôsobenia inhibície, alebo prípadne inhibíciou priamo v konkrétnom tkanive, skrze blokovanie prítomných integrínov a iných mediátorov podieľajúcich sa na lokálnej aktivácii neaktívnej formy TGF- β . Väčšina TGF- β je totiž vylučovaná do ECM v latentnej (neaktívnej) forme, takže jeho pôsobenie je regulované a závislé prevažne na jeho aktivácii v danom mieste, namiesto regulácie založenej na ovplyvňovaní jeho syntézy či sekrécie. Najvýraznejšie skúmaným mechanizmom aktivácie TGF- β je aktuálne interakcia latentného komplexu TGF- β s integrínmi obsahujúcimi podjednotku α v. [6, 15, 29-33]

2.6 Zmeny cievneho zásobenia

Na patogenézií rôznych fibrotických ochorení (idiopatická pľúcna fibróza, systémová skleróza, fibróza pečene a ďalšie – vrátane fibrotických ochorení postihujúcich oči) sa okrem proliferácie väzivového tkaniva a ukladania jednotlivých zložiek ECM v zásadnej miere podieľa aj remodelácia cievneho riečiska. Táto prestavba je často prítomná už pred rozvojom samotnej fibrózy. Najmä v prípade systémovej sklerózy (tiež sklerodermia, SSc) sú cievne zmeny dôležitým a veľmi skorým prejavom ochorenia. Spoločne s narušenou schopnosťou angioneogenézie zároveň vedú k postupnému zániku ciev. [7, 34]

Naopak u fibrózy spojenjej s diabetickou retinopatiou dochádza k nekontrolovanej cievnej proliferácií. Spoločným menovateľom rôznych fibrotických chorôb oka (vrátane ARMD – vekom spôsobená makulárna degenerácia, z angl. age-related macular degeneration) je ich vznik v nadväznosti na poranenie rohovky alebo sietnice (prípadne oboch). Takéto zranenie následne vedie k zápalovým zmenám, vzniku opuchu, hypoxii vyvolávajúcej vznik nových ciev a následnej fibróze. Nové vznikajúce očné cievky sú totiž náchylné ku krvácaniu, čím sa naďalej podnecujú prebiehajúce reparačné procesy a v konečnom dôsledku dochádza k rozvoji fibrózy. [7, 35]

Z uvedeného vyplýva, že predchádzanie vzniku cievnych zmien sa ukazuje ako najviac sľubný prístup terapeutického zásahu v prípade viacerých očných fibrotických ochorení. Možným cieľom pre takúto stratégiu sú chemokíny triedy CXC, ktoré sa vyznačujú schopnosťou angiogénneho, ako aj angiostatického pôsobenia, ponúkajúc zaujímavý potencionálny spôsob regulácie angioneogenézie a teda následne i samotného vzniku súvisiacej fibrózy, nasadajúcej na zmeny v rámci cievneho zásobenia tkanív. [7, 36]

2.7 Rola angiotenzínu II

Všetky kľúčové zložky podieľajúce sa na renín-angiotenzín-aldosterónovom systéme vykazujú významnú profibrotickú aktivitu. Napríklad angiotenzín II je považovaný za hlavný hormón zodpovedný za vznik srdečnej fibrózy vyskytujúcej sa u pacientov s hypertenziou. [37] Tiež má významnú úlohu v rozvoji fibrózy pečene a obličiek. [38] Mechanizmami jeho profibrotického pôsobenia sú indukcia NADPH+H⁺ oxidázy, stimulácia tvorby TGF-β a vyvolávanie proliferácie fibroblastov a ich diferenciácie na myofibroblasty vytvárajúce kolagén. [39, 40]

3 FIBROTICKÉ OCHORENIA PODĽA OBLASTI POŠKODENIA

3.1 Pľúca

3.1.1 Idiopatická pľúcna fibróza

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF) je charakterizovaná chronickou a progresívnou fibrózou zasahujúcou výlučne pľúca a spôsobujúcou postupnú stratu ich funkcie. Vyskytuje sa prevažne u starších pacientov. Endogénnymi rizikovými faktormi IPF sú okrem veku aj genetické predispozície a pohlavie. Medzi exogénne rizikové faktory patrí fajčenie a znečistenie ovzdušia. To má význam najmä u pracovníkov, ktorí sú dlhodobo vystavovaní prašnému prostrediu alebo významným koncentráciám organický rozpúšťadiel v rámci výkonu svojej profesie. Najvýznamnejším rizikovým faktorom pre IPF je vysoký vek, nakoľko s vekom sa významne zvyšuje prevalencia aj incidencia IPF. [41]

3.1.2 Cystická fibróza

Cystická fibróza (CF) je autozomálne recesívnym dedičným ochorením, pri ktorom dochádza k poruche transportu iónov cez membránu epitelových buniek. Výsledkom je produkcia abnormálne viskózných sekrétov exokrinných žliaz. [42-45]

Etiopatogenézia cystickej fibrózy spočíva v mutácií génu CFTR (angl. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – regulátor transmembránového prenosu pri CF). Nachádza sa na chromozóme 7q31.2. a kóduje proteín epitelového kanálu pre chloridový anión. Jeho mutácia vedie k zníženej produkcii alebo poruche funkcie tohto kanálu v epitelových bunkách. Okrem toho je však CFRT zodpovedný aj za reguláciu sodných a draselných kanálov a podieľa sa aj na procesoch súvisiacich s transportom ATP či sekréciou hlienu. Vzhľadom na to, že funkcia CFRT sa líši v rôznych tkanivách, sú aj dôsledky jeho mutácií tkanivovo špecifické. [42, 44, 46]

S incidenciou u 1 z 2500 novorodencov (v USA) patrí medzi najčastejšie dedičné ochorenia. Približne 2-5 % populácie sú heterozygotnými prenášačmi. Pre CF je charakteristická typická široká fenotypická variabilita. Rozdielne prejavy CF u jednotlivých pacientov vychádzajú jednak z kombinácie týchto tkanivových špecifik, ale tiež sú výsledkom rôznych typov mutácií CFRT. [44, 45]

Klinický najväznejším prejavom CF je poškodenie pľúc. Produkcia veľmi viskózneho hlienu spôsobuje obštrukciu pľúc a vedie k častým a opakovaným infekciám dýchacích ciest.

Dochádza k vzniku ťažkej chronickej bronchitídy a vzniku pľúcnych abscesov. Najčastejšími pôvodcami infekcií spojených s CF sú *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* a *Staphylococcus aureus*. Ďalšími infekčnými agens môžu byť oportúnne baktérie vrátane vysoko rezistentných kmeňov prítomných v zdravotníckych zariadeniach. Dlhotrvalé infekcie dýchacieho traktu spolu s následným rozvojom chronickej obštrukčnej choroby pľúc (CHOCHP) sú najčastejšou príčinou úmrtia pacientov s CF. [44, 46]

U väčšiny pacientov s CF (85-90 %) dochádza tiež k poškodeniu pankreasu. Akumulácia hlienu môže v ťažkých prípadoch viesť až k obštrukcii vývodov podžalúdkovej žľazy a tvorba cýst spolu s dilatáciou spôsobuje atrofiu spojenú s postupujúcim rozvojom fibrózy. Pri rozsiahlej fibrotizácii tkaniva dochádza k výraznému zníženiu funkcie podžalúdkovej žľazy. Nedostatok vylučovaných pankreatických enzýmov vedie k malabsorpcii, a to najmä tukových látok (kvôli nedostatku lipázy). Ovplyvnené je tak i vstrebávanie vitamínov rozpustných v tukoch a dochádza k avitaminóze. Napríklad nedostatok vitamínu D môže spôsobiť metabolické ochorenie kostí spojené s CF. V spojitosti s CF sa môže rozvinúť aj diabetes mellitus na základe poklesu produkcie inzulínu kvôli redukcii množstva Langerhansových ostrovčekov na základe rozsiahlej fibrotizácie pankreasu. [44, 45]

Hlien môže spôsobovať obštrukcie aj v tenkom čreve, k čomu často dochádza u novorodencov s CF. Obštrukcie žľčovodov zase vedú k rozvoju biliárnej cirhózy, na základe ktorej dochádza k závažnej poruche pečene asi u 10 % pacientov. Pravdepodobnosť fibrotických zmien na pečeni stúpa s vekom. Ďalším prejavom CF je aj azoospermie a infertilita objavujúca sa u 95 % dospelých pacientov. V potných žľazách je pri CF znížená reabsorpcia chloridových a sodných iónov a je tak produkovaný pot s vyššou koncentráciou soli, čo napomáha klinickej diagnostike tohto ochorenia. [44, 45]

3.2 Obličky

Fibróza sa tiež vyskytuje ako závažná komplikácia rôznych akútnych i chronických patologických stavov v obličkách. Spôsobuje porušenie štruktúry a vedie tak ku strate renálnych funkcií, až úplnému zlyhaniu obličiek. [47-50]

Aktívne myofibroblasty podieľajúce sa na rozvoji fibrózy v obličkách môžu pochádzať z niekoľkých zdrojov. V prvom rade, podobne ako u fibrózy v iných orgánových systémoch, to môžu byť fibroblasty už prítomné v interstíciu, ktoré následne podliehajú aktivácii na myofibroblasty na základe určitého stimulu. Ďalej môže ísť o fibroblasty pochádzajúce

z kostnej drene, diferencované pericyty, alebo pôvodné epitelové a endotelové bunky renálnych tubulov, ktoré tiež prešli premenou za vzniku myofibroblastov. [47, 48, 50, 51]

Vznik fibrózy je charakteristickou súčasťou všetkých foriem chronickej obličkovej choroby (CKD, z angl. chronic kidney disease), najmä počas finálneho štádia rozvoja tohto ochorenia. Ako spoločný menovateľ CKD môže byť fibróza a jej rozvoj používaná aj ako ukazateľ renálnej nedostatočnosti a tiež aj ako spoľahlivý index vyjadrujúci prognózu pacienta do budúcnosti. [47, 52]

Chronická obličková choroba je spôsobená prebiehajúcim zápalom na obličkách, poruchami metabolizmu, alebo poškodením toxínmi. CKD môže tiež nasadať na akútne poranenie obličiek, pokiaľ nebolo dostatočne terapeuticky zvládnuté. [48, 50] K vzniku fibrózy dochádza aj pri obštrukcií v rámci močového traktu. Znížený prietok spolu so zvýšeným intraluminárnym tlakom spôsobujú atrofiu obličkových tubulov a následnú fibrózu. U väčšiny prípadov CKD môžeme pozorovať tiež menší počet kapilár zásobujúcich obličkové kanáliky oproti zdravým jedincom. Znížený prísun kyslíku a živín tiež prispieva k rozvoji fibrotických procesov. [49, 52]

V renálnych tubuloch poškodených obličiek bola pozorovaná zmena energetického metabolizmu buniek, podobná tzv. Warburgovmu efektu, ktorý je popísaný u buniek rakovinového bujnenia. Ide o získavanie energie preferenčne skrze aeróbnu glykolýzu. Viaceré štúdie naznačujú, že zatiaľ čo sa táto zmena vyskytuje v tkanivách s prebiehajúcou fibrózou, môžu zároveň takéto zmeny energetického metabolizmu v obličkách tiež podporovať ďalší rozvoj fibrózy. Ide teda pravdepodobne o obojsmerný vzťah pozitívnej spätnej väzby, kedy sa oba procesy vzájomne indukujú. Zatiaľ čo sa Warburgov efekt môže uplatňovať vo fibrotických tkanivách rôznych orgánov, zdá sa, že v prípade fibrózy obličiek tak zohráva dôležitú úlohu. Jeho dopad je určite širší než len samotné ovplyvnenie energetického metabolizmu, nakoľko produkty vznikajúce pri aeróbnej glykolýze sa môžu ďalej podieľať na zmenách regulácie zásadných procesov ako je bunkové delenie, apoptóza, alebo produkcia ECM. [49]

Najčastejšími príčinami vzniku CKD v rozvinutých krajinách je diabetes mellitus druhého typu alebo ischemické, či hypertenzne nefropatie, ktoré u pacienta sprevádzajú iné (napríklad kardiovaskulárne) ochorenie. [48] Spolu so starnutím populácie a zvýšenou prevalenciou diabetu a diagnostikovaného vysokého krvného tlaku stúpa v posledných rokoch tiež prevalencia CKD. [47] V dnešnej dobe tak CKD postihuje celosvetovo až 10-13 % dospeljej populácie. [47, 49]

Pokiaľ dôjde k rozvoji CKD až do konečného štádia, pacient zostáva doživotne odkázaný na dialýzu, prípadne transplantáciu obličky. Preto je renálna fibróza bez potrebnej zdravotnej starostlivosti (ktorá je pomerne nákladná a predstavuje tak významné finančné bremeno pre rodiny pacientov, ale i spoločnosť) život ohrozujúcim stavom a stáva sa vážnym problémom v medicíne. K tomu prispieva i skutočnosť, že dodnes neexistujú žiadne možnosti liečby, ktoré by boli zacielené priamo na renálnu fibrózu a dokázali by efektívne spomaliť alebo zvrátiť jej priebeh. [47, 48]

3.3 Kardiovaskulárny systém

3.3.1 Fibróza myokardu

Fibróza myokardu je sprievodným javom väčšiny patologických stavov v rámci kardiovaskulárneho systému. Podobne ako u iných orgánov, aj tu ide o rozširovanie medzibunkového priestoru srdečného svalu z dôvodu nahromadenia proteínov ECM. Tkanivo srdca má schopnosť regenerácie a k hojeniu dochádza práve pomocou tvorby jazvy. [26, 53]

Typickým príkladom reparatívnej fibrózy je v tomto prípade infarkt myokardu. Náhla smrť veľkého množstva kardiomyocytov podnieti aktiváciu myofibroblastov, čo vedie k tvorbe jazvy. Tá síce na rozdiel od buniek okolitého srdečného svalu nemá schopnosť kontrakcie, na druhú stranu má však veľmi dôležitú ochrannú funkciu – vďaka jej prítomnosti môže byť zachovaná štruktúrna a teda zároveň i funkčná celistvosť srdečných komôr. Naopak u iných kardiovaskulárnych ochorení môže dochádzať k vzniku fibrózy i bez výraznej straty kardiomyocytov. Starnutie, alebo rizikové faktory ako obezita, a diabetes mellitus II. typu môžu tiež podporiť vznik fibrózy v interstíciu myokardu, znižujúc kontraktibilitu srdečného svalu, čo môže viesť až ku srdcovému zlyhaniu. Na základe týchto dvoch príkladov je zrejmé, že srdcová fibróza je patologickým procesom, ktorý môže byť aj vhodný a primeraný, ale i prebytočný až život ohrozujúci, a to podľa konkrétneho patofyziologického kontextu. [53, 54]

3.4 Kožné ochorenia

3.4.1 Sklerodermia

Sklerodermia, nazývaná tiež systémová skleróza (SSc) je vzácnym chronickým ochorením spojivového tkaniva. Vyznačuje sa rôznorodosťou klinických prejavov a nepredvídateľným priebehom. Postihuje predovšetkým kožu, dochádza pri nej však aj k poškodeniu vnútorných

orgánov – srdca, tepien, pľúc, tráviaceho systému a obličiek. Názov sklerodermia je odvodený od gréckych slov *sklēros* (tvrdý, tuhý) a *derma* (koža). [55-58]

Na patogenéze tohto ochorenia sa okrem fibrózy významnou zložkou podieľa aj autoimunitná reakcia tela. Ďalšími prítomnými patologickými procesmi sú zápal a poškodenie cievneho endotelu. [11] Prvým pozorovaným klinickým príznakom obvykle býva opuch prstov, často sprevádzaný Raynaudovým syndrómom a pocitom chladu. [12, 55] Raynaudov syndróm (tiež Raynaudov fenomén) je ochorenie pri ktorom dochádza k vasokonstrikcii artérií a arteriol vyživujúcich prsty, ako abnormálnej reakcii na chlad. Prejavuje sa schladnutím a výrazným zbledením prstov. Po obnovení prúdenia krvi (obvykle po 15-20 minútach) sú prsty zase výrazne červené, prípadne modré. [56]

Popisované sú dva základné podtypy systémovej sklerózy – limitovaný a difúzny. Limitovaná sklerodermia sa vyznačuje pomalou progresiou. Poškodenie kože a vnútorných orgánov je iba mierne, prevažujú cievne prejavy ochorenia. Naopak pri difúznom podtype je poškodená predovšetkým koža (viď Obrázok 2) a tiež pľúca a ďalšie orgány. Difúzna sklerodermia je charakteristická tiež svojim rýchlym rozvojom. [56, 57]

Etiológia SSc nie je zatiaľ objasnená. Pri jej vzniku sa však uplatňujú genetické i vonkajšie vplyvy. Prvým procesom v rámci rozvoja SSc je cievne poškodenie. Vyskytuje sa skôr než fibróza, či prvé klinické príznaky. Fibróza je naopak pozorovateľným hlavným rysom tohto ochorenia. Vyskytuje sa na koži, pľúcach, srdci a v tráviacom trakte. Jej postupný rozvoj vedie k strate funkcie poškodených orgánov a nakoniec až k ich zlyhaniu. [56, 57]



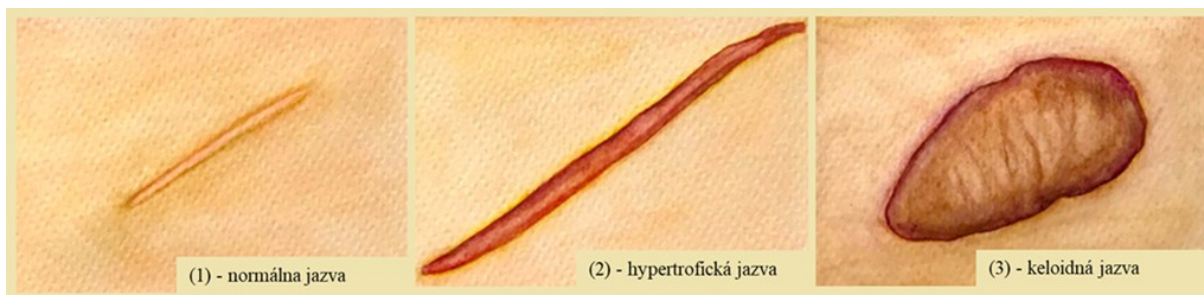
Obrázok 2 – Kožné prejavy difúznej SSc na prstoch ruky: A – mnohočetné vredy, B – skrátenie špičky prstu, C – keratóza bočných častí prstu. Prevzaté z: Yamamoto, 2009 [55]

U približne 90 % pacientov dochádza okrem kožných prejavov tiež k poškodeniu tráviaceho traktu. Najčastejším je poškodenie dolnej tretiny pažeráka. Jeho stuhnutie spôsobuje reflux. Stenčenie sliznice môže viesť k vzniku vredov. Ďalšou možnou komplikáciou je tiež rozvoj Barretovho pažeráka. V 50 % prípadov diagnóza SSc zasahuje aj pľúca. Prejavmi sú pľúcna fibróza pľúcna hypertenzia. Tieto komplikácie sú obvykle prítomné zároveň i s poškodením myokardu a stávajú sa častou príčinou úmrtia pacientov so SSc. Zasiahnutie obličiek systémovou sklerózou je tiež pomerne bežné, objavuje sa u dvoch tretín pacientov. V závažných prípadoch môže tiež dochádzať až k ich zlyhaniu. [12, 59]

V dnešnej dobe ide stále o nevyliciteľné ochorenie. Cieľom terapie je preto zvyšovanie kvality života pacientov. Liečba sa zameriava na jednotlivé orgánové manifestácie a znižovanie rizika komplikácií. [11] Prevalencia tohto ochorenia sa líši podľa oblasti, ale obvykle sa uvádza v intervale medzi 3 až 27 pacientov na 100 000 obyvateľ'ov. [12, 56]

3.4.2 Hypertrofické jazvy a keloidy

Nadmerná tvorba zložiek reparačného procesu pri hojení kože môže viesť tvorbe dvoch patologických typov jaziev – hypertrofických a keloidných. [2, 60] Oba tieto typy sa od bežných (fyziologických) normotrofických jaziev zásadne líšia svojou histologickou štruktúrou, avšak tiež celkovým vzhl'adom (vizuálne porovnanie – vid' obrázok 2) . Dôležitý význam majú preto nielen z pohľadu traumatológie a popáleninovej medicíny, ale tiež medicíny estetickej. [61, 62]



Obrázok 3 – Akvarelová ilustrácia znázorňujúca vzhľad jednotlivých typov jaziev: (1) – normálna, (2) – hypertrofická, (3) – keloidná jazva. Prevzaté a upravené z: Limandjaja et al., 2021 [63]

Hypertrofická jazva (HTS) sa vyznačuje vyvýšením od svojho okolia. Dochádza k tomu v dôsledku nahromadenia nadmerného množstva kolagénu. HTS sú tiež schopné veľmi rýchleho rastu. Po niekoľkých mesiacoch však dochádza k ich regresii. [2, 3]

Keloidné jazvy (keloidy) sú útvary, ktoré vznikajú na základe invazívneho rastu jazvového tkaniva za hranice pôvodnej rany. [9, 61] HTS na rozdiel od keloidov hranice kožnej lézie neprekračuje. Rozdiel je aj v etiopatogenézii týchto dvoch typov jaziev. Zatiaľ čo HTS vznikajú výhradne ako následok mechanického poranenia alebo popálenia, pri ktorom došlo k zasiahnutiu hlbších vrstiev kože, keloid môže vzniknúť v nadväznosti na porušenie integrity hĺbkovým či povrchovým poranením, ale tiež môže dôjsť k jeho spontánnemu vzniku, napríklad ako súčasť alergickej reakcie. [2, 62]

Častým príkladom je reakcia na očkovanie, pri ktorej dochádza k vzniku keloidných jaziev v mieste vpichu. Popisované sú tiež prípady takejto reakcie po poštípaní hmyzom alebo v následku aplikácie piercingu. V tomto prípade sa prítomnosť cudzieho telesa a možná infekcia tiež podieľajú na vyvolaní zápalovej reakcie a teda zároveň i zvyšovaní proliferáčnej aktivity fibroblastov. [2]

K vzniku keloidov dochádza v rozpätí niekoľkých mesiacov od pôvodného impulzu. Ich rast je neobmedzený nielen priestorom, ale i časovo – dokáže sám pokračovať neobmedzene dlho. U keloidných jaziev nedochádza k spontánnemu zastaveniu rastu, či ich regresii, na rozdiel od hypertrofických jaziev. Tie naopak vznikajú skôr – približne v prvých týždňoch od poškodenia. Ich rast je veľmi intenzívny po dobu niekoľkých mesiacov, následne však sami začínajú miznúť približne do jedného roka. [63]

3.5 Ďalšie oblasti poškodenia

3.5.1 Choroba štepu proti hostiteľovi

Reakcia štepu proti hostiteľovi, nazývaná tiež choroba štepu proti hostiteľovi (GvHD, z angl. Graft-versus-host disease) je zdravotnou komplikáciou nadväzujúcou na alogénnu transplantáciu kostnej drene, kedy v tele pacienta po transplantácii prežívajú lymfocyty od darcu. Zatiaľ čo ich imunologická reakcia proti prítomnému tumoru je žiadúca, môže však dochádzať aj k poškodzovaniu zdravých tkanív a orgánov príjemcu a to v rôznej miere. [64]

Transplantácia kostnej drene je medicínsky zákrok, ktorý spočíva v transfúzií hematopoetických kmeňových buniek (HSC, z angl. hematopoietic stem cells). Štep sa pre tento účel získava buď priamo z kostnej drene, alebo separáciou z periférnej krvi po predchádzajúcej farmakologicky vyvolanej mobilizácii hemopoetických progenitorových buniek. Tento druhý spôsob je v dnešnej dobe bežnejší. V niektorých prípadoch je možné za týmto účelom využiť aj pupočníkovú krv odobratú pri pôrode. Aj keď je transplantácia kostnej drene v dnešnej dobe už považovaná za rutinnú liečebnú metódu, stále sa však radí medzi najkomplikovanejšie medicínske zákroky a vyžaduje vysoké nároky na odbornosť personálu a vybavenie zdravotníckeho zariadenia, ktoré ju uskutočňuje. [59]

Pri autológnej transplantácii sú pacientovi podávané jeho vlastné hematopoetické bunky, ktoré mu boli odobrané počas remisie alebo vo fáze minimálnej aktivity ochorenia. Môže sa však stať, že získaný štep obsahuje aj patologické bunky liečeného ochorenia, čo predstavuje zásadné riziko autológnej transplantácie. Táto komplikácia nehrozí v prípade alogénnej transplantácie, ktorá spočíva v podaní krvotvorných buniek iného človeka. Darcom sa môže stať napríklad súrodeneц alebo iný blízky príbuzný, prípadne iný človek u ktorého sa našla zhoda vo všetkých desiatich stanovovaných antigénoch HLA I. a II. triedy. Štep v tomto prípade obsahuje lymfocyty od darcu, ktoré sú schopné rozpoznávať a imunitnými mechanizmami ničiť nádorové bunky prítomné v tele pacienta. Táto žiadúca reakcia je označovaná ako reakcia štepu proti nádoru (GvT, z angl. graft versus tumor), prípadne reakcia štepu proti leukémii (GvL, z angl. graft versus leukemia). Na druhú stranu sú týmto mechanizmom poškodzované tiež tkanivá a orgány pacienta – dochádza teda ku GvHD. Alogénna transplantácia sa indikuje pri leukémiách a v pri pokročilom myelodysplastickom syndróme. Jej využitie je však možné aj pri nenádorových ochoreniach ako napríklad pri funkčných poruchách kostnej drene a krvotvorby (napr. aplastická anémia) alebo pri vrodených poruchách HSC (napr. kosáčikovitá anémia). [59, 65, 66]

K chorobe štepu proti hostiteľovi dochádza, keď zdravé bunky imunitného systému alebo ich prekursori sú transplantované do tela pacienta s oslabenou imunitou. Tam sú schopné rozoznávať alloantigény hostiteľa na základe čoho začnú napádať jeho tkanivá. Najčastejšie je GvHD spojené práve s transplantáciou HSC, ale môže k nemu dochádzať napríklad aj po transplantácii orgánu, ktorý obsahuje veľké množstvo lymfocytov (napr. pečeň). Oslabený imunitný systém hostiteľa nebude proti štepu reagovať, T-lymfocyty prítomné v štepe však rozoznávajú štruktúry v tele hostiteľa ako cudzie a spúšťajú imunitnú reakciu proti nim. [64]

Rozlišujú sa dve formy GvHD a to podľa toho, kedy dochádza k jej rozvoju v následnosti na uskutočnenú transplantáciu. V prípade, že sa GvHD prejaví v rámci prvých sto dní po transplantácii, označujeme ju ako akútnu formu GvHD. Svojimi prejavmi postihuje hlavne pečeň, črevá a kožu. Naopak chronická forma GvHD sa môže rozvinúť z prítomnej akútnej formy, alebo vzniká samostatne a to neskôr než sto dní od transplantácie. Prejavmi sa podobá sklerodermii (ktorá bola popísaná v predchádzajúcej kapitole) a iným autoimunitným ochoreniam. [67, 68]

Ťažké formy GvHD ohrozujú život pacienta a to najmä na základe komplikácií spojených s možnou infekciou. Zvlášť nebezpečnou je GvHD v prípade, pokiaľ nereaguje na liečbu kortikosteroidmi, nakoľko iné farmakologické možnosti terapeutického zásahu sú veľmi obmedzené. [67, 68]

Veľmi dôležitým prístupom k GvHD je v prvom rade jej prevencia a minimalizácia rizík. Najefektívnejším spôsobom predchádzania je starostlivé hľadanie zhody HLA molekúl medzi donorom a hostiteľom a to na základe citlivých metód DNA sekvenovania. [66, 68]

3.5.2 Duchenneova svalová dystrofia

Duchenneova svalová dystrofia (DMD, z ang. Duchenne Muscular Dystrophy) je dedičné a progresívne nervosvalové ochorenie, dedičnosťou viazané na chromozóm X. Vyskytuje sa u 1 z 3500 novorodencov mužského pohlavia. Prvý krát bolo popísané francúzskym neurológom Duchennom v jeho článkoch publikovaných v rokoch 1861 a 1868. Spôsobené je mutáciou génu pre proteín dystrofín, ktorý sa fyziologicky nachádza pod sarkolémou, čo je bunková membrána buniek vo svalových vláknach. Neprítomnosť dystrofínu svalové vlákna destabilizuje a tie sú tak náchylnejšie k poškodeniu. [69-71]

Opakované poškodenie pôsobí zápal, v rámci ktorého sú v danom svale vo zvýšenom množstve prítomné bunky imunitného systému – makrofágy, neutrofil, dendritické bunky,

NK bunky, B-lymfocyty a T-lymfocyty. V rámci DMD je však poškodená ich regulácia a vzájomné pôsobenie, regenerácia svalových vlákien ku ktorej dochádza tak nikdy nie je úplná. Z hľadiska evolučného vývoja je totiž imunitný systém primárne nastavený na opravu konkrétneho akútneho a lokalizovaného svalového poškodenia, v porovnaní s veľmi rozsiahlym a dlhotrvajúcim poškodením, aké nastáva v dôsledku chronického ochorenia svalu, ktorým je napríklad DMD. [71, 72]

Opakovanie cyklov regenerácie tkaniva, opätovného poškodenia a následne ďalšej regenerácie vedie k vzniku fibrózy, v dôsledku čoho dochádza k oslabeniu svalu. Svalová slabosť môže následne viesť až k úplnej strate funkcie kostrového svalstva. [71]

Klinické príznaky sú pozorovateľné spravidla už v predškolskom veku. Pacienti s Duchenneovou svalovou dystrofiou sú v dôsledku tohto ochorenia často odkázaní na invalidní vozík už v detstve (medzi 6. a 12. rokom). Pokiaľ DMD zostáva neliečená, môže viesť až k poruche dýchania alebo srdčej zástave v rannej dospelosti. [69-71]

Duchenneova svalová dystrofia je v dnešnej dobe stále nevyliciteľnou chorobou. Ako jeden z mála možností farmakologickej terapie sa používajú glukokortikoidy, ktoré znižujú mieru prebiehajúceho zápalu (vrátane počtu prítomných zápalových buniek). Pacientom tak dokážu predĺžiť život, kvôli svojim negatívnym vedľajším účinkom však významne znižujú jeho kvalitu. Najmä ich dlhodobé užívanie vedie totiž k obezite a poškodeniu kostí. [71]

3.5.3 Ormondova choroba

Ormondova choroba, alebo tiež idiopatická retroperitoneálna fibróza je pomerne vzácne ochorenie charakterizované tvorbou fibrotického tkaniva v oblasti retroperitoneálneho priestoru. Zasiahnutý môže byť ktorýkoľvek anatomický útvar prítomný v danej oblasti, najčastejšie to však býva urogenitálne ústrojenstvo. Typickým klinickým príznakom je poškodenie a/alebo obštrukcia močovodov, v dôsledku čoho môže dochádzať i k funkčnému poškodeniu obličiek. Možné je však široké spektrum klinických prejavov, čo komplikuje diagnostiku na základe príznakov. Dôležitými sú preto pre stanovenie diagnózy moderné zobrazovacie metódy, napr. PET/CT. [73]

Približne u jednej tretiny pacientov výskyt fibrózy v retroperitoneálnej oblasti súvisí a je spôsobený primárnym malígnym ochorením, infekciou alebo iatrogénnym pôsobením liečiv. Zvyšné dve tretiny prípadov je retroperitoneálna fibróza idiopatická – v tomto prípade sa označuje ako Ormondova choroba. [73] Názov tohto ochorenia je odvodený od mena

Amerického urológa John Kelso Ormonda, ktorý ho ako prvý popísal v roku 1948 ako samostatnú klinickú jednotku. [74] Prevalencia Ormondovej choroby sa v rôznych štúdiách uvádza ako 1,3-1,4 pacientov na 100 000 obyvateľov. [75, 76]

Laboratórne nálezy sú pomerne nešpecifické. Objaviť sa môže zvýšený C-reaktívny proteín, známky anémie, prípadne hodnoty poukazujúce na poškodenie obličiek, pokiaľ je ochorenie už rozvinuté. Klinická symptomatológia závisí od lokalizácie postihu. Okrem urogenitálneho ústrojenstva môže ísť tiež o zasiahnutie dolnej dutej žily, brušnej aorty a jej vetiev, alebo tiež vaječníkov u žien. Napríklad pokiaľ dochádza ku kompresii dolnej dutej žily, klinickým prejavom bude okrem iného edém dolných končatín, ktorý sa môže v pokročilom štádiu rozvinúť až do gangrény. Všeobecne pacienti môžu pociťovať únavu, bolesti chrbta, alebo zažívať úbytok na váhe. [73]

Liečba zahŕňa chirurgický zásah a imunosupresívnu farmakoterapiu, najčastejšie s použitím kortikosteroidov. Cieľom je zastavenie progresie ochorenia, zmiernenie symptómov a prevencia ďalšieho rozvoja fibrózy. Preto má farmakoterapia zmysel i po samotnom chirurgickom zákroku – ako podpora prevencie. [77]

4 FIBROTICKÉ OCHORENIA TRÁVIACEHO TRAKTU

4.1 Cirhóza pečene

Cirhóza pečene je samostatnou chorobou, ale všeobecne ide o posledné štádium rôznych chronických ochorení pečene. Vo vyspelých krajinách je veľmi častá a spolu s onkologickými a kardiovaskulárnymi ochoreniami je považovaná za jednu z najčastejších príčin úmrtí. Na základe etiológie ju môžeme deliť na jednotlivé typy, morfológicky sú si však zmeny spôsobované jednotlivými ochoreniami vedúcimi k cirhóze veľmi podobné. Najčastejším dôvodom vzniku cirhózy pečene je alkohol (u 60-70 % pacientov s cirhózou). Ďalšími možnými príčinami sú vírusové hepatitídy, autoimunitné hepatitídy, biliárne cirhózy alebo niektoré vzácne metabolické poruchy. Približne u 10 % všetkých cirhóz však nie je možné zistiť príčinu vzniku cirhózy – v takom prípade ide o tzv. kryptogénnu cirhózu, čiže cirhózu nejasného pôvodu. Predpokladá sa, že u väčšiny týchto prípadov môže ísť o cirhózu v dôsledku obezity a metabolického syndrómu (NAFLD, resp. MAFLD – o ktorých bude pojednané neskôr v rámci tejto kapitoly). [78, 79]

V prípade jednorazového poškodenia s ohraničeným ložiskom vznikne jazva a nedôjde k rozvoju cirhózy. Pri cirhóze dochádza k poškodeniu celého orgánu. Zanikajúce hepatocyty sú nahradzované väzivom a uplatňujú sa fibrotické procesy. Ostatné hepatocyty sú schopné regenerácie a zároveň proliferujú, čím vytvárajú uzly funkčného tkaniva, ktoré sú však obklopené väzivom. Väzivo zabraňuje prístupu týchto funkčných hepatocytov k obehu a tak aj keď celkový objem funkčného tkaniva môže zostať zachovalý (vďaka významnej proliferácii), pečeň stráca svoju funkčnosť. [79]

Počas cirhózy dochádza tiež k zmenám v mikrovaskulárnom krvnom riečisku pečene, čo je kľúčový mechanizmus, ktorý ďalej prehĺbuje cirhózu a fixuje vzniknuté zmeny. Nové vytvárané vo väzivovom tkanive sú prevažne arterioly, ktoré jednak obchádzajú pôvodné štruktúry a zároveň spôsobujú celkové zvýšenie krvného tlaku v sínusoidoch. Tým sa výrazne znižuje funkcia pečene, keďže na výmenu metabolitov z krvi do hepatocytov a späť je potrebný dostatočne nízky tlak krvi. [79]

Dôsledky prestavby pečene v rámci cirhózy sa teda prejavujú v prvom rade zníženou funkciou hepatocytov a portálnou hypertenziou (zvýšenou intrahepatickou rezistenciou). Zároveň tieto zmeny zvyšujú riziko vzniku hepatocelulárneho karcinómu (HCC). Znížená funkcia hepatocytov sa prejaví okrem nedostatočnej detoxikácie aj zníženou tvorbou bielkovín.

Tú môžeme pozorovať klinicky napríklad ako hypoalbuminémiu, alebo svalovú slabosť či chudnutie pacienta. Ďalšou možnou komplikáciou vzniku cirhózy môže byť indukovaná bakteriálna peritonitída. Pacienti s cirhózou majú všeobecne vyššie riziko infekcií. V tomto prípade infekcia vzniká translokáciou mikrobiómu z čriev a je tiež podporená zápalovými procesmi prebiehajúcimi v pečeni (produkcia prezápalových cytokínov bunkami imunitného systému, ktoré sú v pečeni kumulované v rámci vzniku fibrózy). [79]

Pokiaľ cirhóza u pacienta nie je dostatočne kompenzovaná, ide o závažný stav s vysokým rizikom komplikácií vedúcich k ohrozeniu života. Príčina úmrtí pacientov s cirhózou býva úplne zlyhanie funkcie pečene, rozvoj hepatocelulárneho karcinómu alebo komplikácie spojené portálnou hypertenziou (napr. vznik pažerákových varixov a ich následné krvácanie). [79]

4.2 Infekčná hepatitída

Infekčná, alebo tiež vírusová hepatitída predstavuje celosvetový problém. Jej incidencia sa líši v jednotlivých krajinách najmä na základe úrovne hygieny a stavu zdravotníctva v danej oblasti. [80-82]

Klinicky najvýznamnejšími pôvodcami infekčnej hepatitídy sú hepatotropné vírusy hepatitídy A, B a C. Vírus hepatitídy D sa uplatňuje jedine v kombinácii s hepatitídou typu B. [80]

Existuje i vírus hepatitídy E, ktorý je svojimi klinickými prejavmi veľmi podobný hepatitíde A. U oboch sa uplatňuje prenos fekálne-orálnou cestou a nie sú schopné spôsobiť chronickú formu ochorenia. Vírusy B, C a D sa prenášajú parenterálne a ich infekcia môže z akútnej hepatitídy prejsť až v chronickú. Vírusy v organizme sa tak stávajú rezervoárom pre ďalšie šírenie infekcie. [83]

Vírus hepatitídy B (HBV) je ako jediný DNA vírus (ostatní pôvodcovia sú RNA vírusy) a je veľmi odolný. Napriek dostupnému očkovaniu predstavuje globálny problém. Infekcia HBV sa prejaví ako akútna hepatitída (ktorá môže prejsť až do masívnej nekrózy pečene), chronická hepatitída (ktorá môže viesť k fibróze a následnému vzniku cirhózy, prípadne až HCC), alebo sa nakazený jedinec môže stať prenášačom s asymptomatickým priebehom infekcie. Odhaduje sa, že je na svete až 350 miliónov prenášačov tohto vírusu. Veľmi nebezpečná je infekcia HBV pre imunosupresovaných pacientov, u ktorých môže kedykoľvek v priebehu ochorenia dôjsť k smrteľnému vzplanutiu infekcie. [59, 84]

Vírusové hepatitídy spôsobené jednotlivými agens zdieľajú spoločnú morfológickú podobu prebiehajúceho zápalu, ktorá je veľmi podobná tiež u autoimunitnej hepatitídy alebo hepatitídy vyvolanej liekmi. Rozlíšenie pôvodcov vírusovej hepatitídy bez rozdielov v klinickej manifestácii je tak možné jedine sérologicky alebo na základe molekulárneho vyšetrenia. Definícia rozdielu medzi akútnou a chronickou formou infekčnej hepatitídy je daná dohodou – chronická forma je diagnostikovaná, pokiaľ ochorenie trvá viac ako pol roka. [80]

4.3 Nealkoholová tukovatená pečeň

Stukovatenie pečene (tiež – nealkoholová tukovatená pečeň, NAFLD – z angl. non-alcoholic fatty-liver disease) je aktuálne najrozšírenejšou príčinou chronického ochorenia pečene. Prvý krát bolo popísané v roku 1980. Jeho celosvetová prevalencia sa dnes odhaduje až na 25 %. Ide o širokú skupinu porúch s rôznou mierou poškodenia. Spoločným rysom je stukovatenie pečene za súčasného vylúčenia vysokej konzumácie alkoholu pacientom (ako teda samotný názov naznačuje, ide o akékoľvek stukovatenie pečene, ktoré nie je spôsobené chronickým požívaním alkoholu, na rozdiel od vyššie popísanej cirhózy pečene). Prejavuje sa hromadením triacylglycerolov vo vnútri hepatocytov za súčasného zapojenia procesov imunitného systému, čo vedie k pozorovateľným histologickým zmenám v stavbe pečene, poškodeniu tkaniva a následným klinickým príznakom. Zásadnými činiteľmi podieľajúcimi sa na vzniku fibrózy v kontexte NAFLD sú lipotoxicita, oxidatívny stres a poruchy mitochondriálnej funkcie (vedúce k poškodeniu hepatocytov). [85] Všetky tieto zmeny majú za následok zvýšenú chemotaxiu a aktiváciu buniek imunitného systému, ktoré sa podieľajú na vzniku fibrózy. Najvýznamnejším rizikovým faktorom pre NAFLD je obezita, často v kombinácii spolu s niektorou zo svojich bežných komorbidít, ktorými sú kardiovaskulárne ochorenia, diabetes mellitus druhého typu alebo rôzne malignity. Ďalšími rizikovými faktormi sú endokrinné poruchy ako hypofunkcia štítnej žľazy, Cushingov syndróm a syndróm polycystických vaječníkov, alebo tiež užívanie niektorých liečiv v anamnéze pacienta, napríklad liečba kortikoidmi. [79, 86-90]

V posledných rokoch sa vo vedeckej komunite otvorila otázka zmien ohľadom nomenklatúry a definície choroby popisovanej ako NAFLD. Táto diskusia vychádza z jej heterogenity, keďže zahŕňa rôzne poruchy výrazne sa líšiace intenzitou postihnutia a jej aktuálne chápanie túto skutočnosť neodzrkadľuje dostatočne. Kvôli úzkemu prepojeniu s výskytom obezity a poruchami metabolizmu všeobecne, existuje návrh na premenovanie tejto nozologickej jednotky na metabolický-ovplyvnené stukovatenie pečene (MAFLD, z angl.

metabolic-associated fatty liver disease). Táto zmena (dnes už konsenzuálne podporovaná) by tiež ovplyvnila diagnostickú prax. [87, 89]

Diagnóza MAFLD by sa v takom prípade zakladala na dvoch základných faktoroch – v prvom rade ide o preukázanú steatózu pečene, tá sa však musí vyskytovať spolu s nadváhou, obezitou, či diabetom druhého typu, alebo v prítomnosti aspoň dvoch metabolických rizikových faktorov u pacientov s normálnymi hodnotami BMI. Išlo by tak o zmenu v porovnaní s dnešným diagnostickým prístupom ktorý popisuje metabolickú dysfunkciu v prítomnosti tukovatej pečene a za súčasného vylúčenia abúzu alkoholu. Posun by tak bol skôr v sústredení sa viac na prítomné rizikové faktory, miesto nutnosti vylúčenia nadmerného príjmu alkoholu. [87, 89]

Zatiaľ čo väčšina pacientov doteraz diagnostikovaných s NAFLD by splňovala definíciu i pre MAFLD, prenik týchto dvoch skupín pacientov však nie je dokonalý. Existuje napríklad kategória pacientov popisovaná ako MAFLD-/NAFLD+ u ktorých sa prejavuje steatóza pečene, nie sú však prítomné známky metabolickej poruchy, či inej podieľajúcej sa choroby pečene. Patofyziologické pozadie takéhoto stavu nie je úplne jasné, pravdepodobne však môže zahŕňať zmeny prirodzeného mikrobiómu tráviacej sústavy a uplatnenie genetických faktorov. Táto skupina pacientov by v diagnóze MAFLD logicky nebola zahrnutá. [87]

Rozsah pečenej fibrózy predstavuje najvýznamnejší prognostický faktor vyjadrujúci mieru morbiditu a mortality a dokáže predpovedať riziko vzniku kardiovaskulárnych chorôb, cirhózy pečene alebo rozvoja hepatocelulárneho karcinómu. V kontexte posledných rokov sa NAFLD ukázal byť významným rizikovým faktorom pre komplikovaný priebeh infekcie COVID-19. Oxidatívny stres, ktorý v rámci NAFLD spôsobuje chronický zápal totiž ovplyvňuje schopnosť organizmu reagovať na vírusové infekcie (vrátane COVID-19). Nedostatočná imunitná odpoveď vedie k väčšiemu množstvu prítomných vírusových častíc a zrýchlenému postupu ochorenia. [89]

Aktuálne nie sú dostupné žiadne farmakoterapeutické riešenia pre NAFLD. Vzhľadom na jej spojitosť s obezitou, sa ako efektívny terapeutický prístup ukazuje snaha o zníženie telesnej váhy pacienta skrze zmeny v stravovaní a životnom štýle. Existujú dôkazy, že cvičenie dokáže spôsobiť zníženie obsahu tuku v pečeni, i bez celkového úbytku na váhe pacienta. Okrem toho existujú aj pokusy o zníženie množstva uloženého tuku v pečeni i skrze diétu alebo farmakologicky, účinnosť žiadneho z týchto prístupov zatiaľ nebola plne preukázaná. [86] Kombinácia úprav diéty a zvýšenej fyzickej aktivity vedie k najlepším výsledkom (v porovnaní

s použitím oboch smerov samostatne). K zlepšeniu stavu však došlo aj u pacientov, pri ktorých bolo zníženie hmotnosti dosiahnuté s pomocou farmakologického zásahu alebo bariatrickým chirurgickým zákrokom. Regresia fibrózy bola histologicky preukázaná u pacientov, u ktorých bolo dosiahnuté zníženie telesnej hmotnosti o 10 a viac percent z počiatočnej váhy. [86, 89]

4.4 Crohnova choroba

Crohnova choroba (CD) je autoimunitné ochorenie patriace do skupiny idiopatických črevných zápalov (IBD). Dôležité je názvoslovné rozlíšenie medzi pojmami IBD (idiopatický črevný zápal, z ang. inflammatory bowel disease) a IBS (syndróm dráždivého čreva, z ang. irritable bowel syndrome). Zatiaľ čo IBS je syndróm, čiže súborom popisovaných príznakov rôzneho pôvodu (prípadne i neznámeho), pojem IBD zahŕňa diagnózy, ktoré sú stanovené lekárom na základe rozsiahleho vyšetrenia a potvrdené histo-patologickou analýzou vzorku z biopsie čreva. [91, 92]

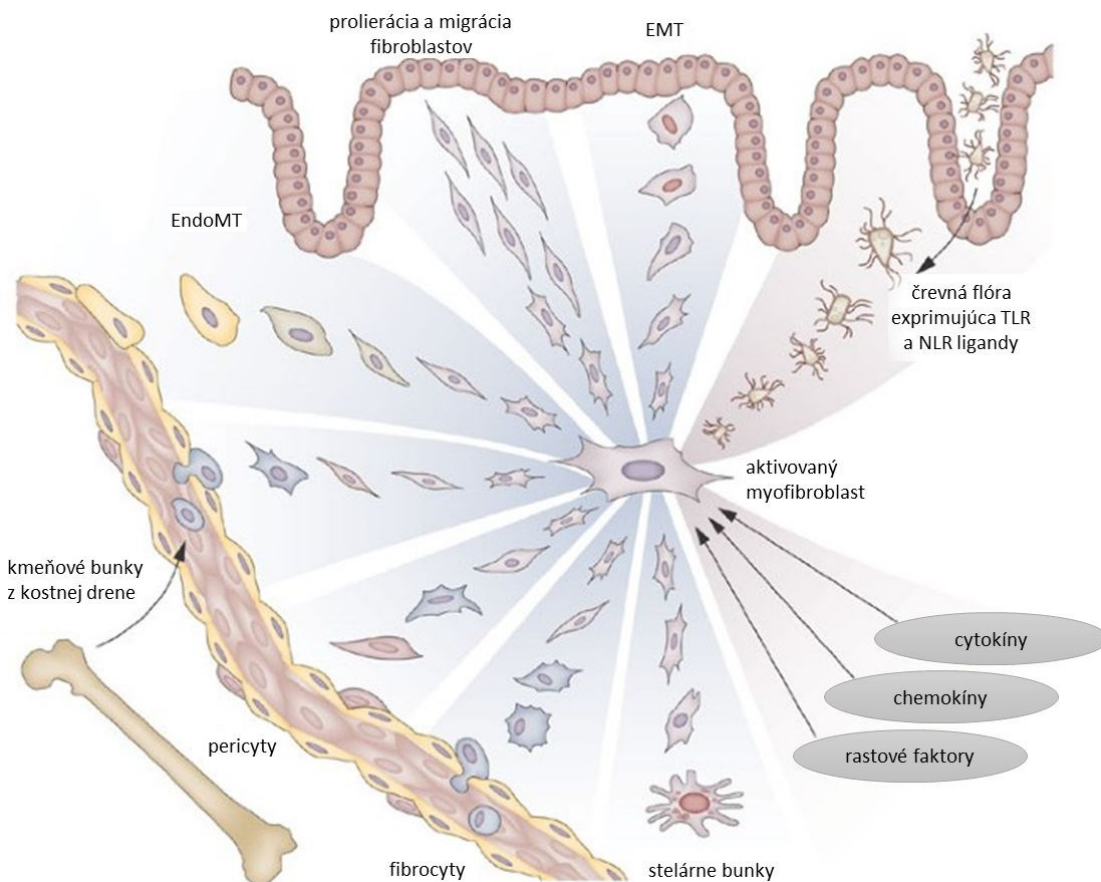
Poškodenie čreva spôsobené CD je nevratné a u viac než 30 % pacientov sa časom rozvinie črevná fibróza, ktorá ďalej vedie ku komplikáciám ako je perforácia, vznik fistúl, či črevná obštrukcia. Hlavným faktorom podporujúcim vznik fibrózy je u CD prítomnosť chronického zápalu v čreve, ktorý prestupuje celou stenou čreva. [91, 92]

Crohnova choroba sa môže vyskytovať (na rozdiel od ulceróznej kolitídy) v ktorejkoľvek časti tráviacej trubice. Najčastejšie sa však nachádza v oblasti terminálneho ilea, okolí ileocekálny chlopne a v slepom čreve. Najbežnejší výskyt CD je v tenkom čreve, alebo v tenkom a hrubom čreve zároveň. Menej bežné, ale nie neobvyklé, je zasiahnutie žalúdka a pažeráku. Pre CD je charakteristické rozloženie do niekoľkých oddelených a ostro ohraničených oblastí poškodenia. [59]

Klinické prejavy CD môžu byť rôznorodé. Typickými príznakmi sú napríklad hnačka, bolesti brucha a horúčka. V prípade zasiahnutia hrubého čreva je typická prítomnosť čerstvej krvi a hlienu v stolici. V priebehu ochorenia sa striedajú obdobia asymptomatickej remisie a príznakových relapsov. Vznik novej ataky môže byť spôsobený externým stresom, zmenami v diéte, alebo nadužívaním nestreoidných antiflogistík (NSAIDs). Crohnova choroba sa zároveň vyznačuje aj celou radou mimočrevných príznakov, vychádzajúcich z autoimunitnej povahy ochorenia. [91]

Medzi možné komplikácie u CD patrí napríklad anémia z dôvodu významných strát v krvi, alebo malabsorbcia a následný úbytok na váhe, prípadne podvýživa, z dôvodu narušenia

vstrebávania živín v rámci väčšieho úseku čreva. Nebezpečnou komplikáciou sú črevné fistuly, vyžadujúce si chirurgický zásah. [59, 92]



Obrázok 4 – Črevná fibróza u IBD je multifaktoriálnym procesom. Na obrázku sú znázornené jednotlivé možné zdroje myofibroblastov zodpovedných za vznik fibrózy v črevách. Na ich aktivácii sa aj v tomto prípade podieľajú cytokíny, chemokíny a rastové faktory, podobne ako u fibrózy iných orgánových systémov. Podrobnejšiemu vysvetleniu týchto procesov je venovaná kapitola 2. Skratky použité v obrázku: EMT – epitelovo-mezenchýmová premena (z angl. epithelial-to-mesenchymal transition), EndoMT – endotelovo-mezenchýmová premena (z angl. endothelial-to-mesenchymal transition), TLR – Toll-like receptory (z angl. Toll-like receptors), NLR – skupina Nod-like receptorov (z angl. nod-like receptors). Prevzaté a upravené podľa: Rieder 2009 [93]

4.5 Ulcerózna kolitída

Ulcerózna kolitída (UC) je rovnako ako Crohnova choroba idiopatickým črevným zápalom autoimunitného pôvodu. Na rozdiel od CD zasahuje výlučne hrubé črevo. Vyznačuje sa tvorbou vredov v mukóze rekta, odkiaľ sa chronický zápal môže šíriť ďalej tráviacou trubicou a to orálnym smerom a jedine kontinuálnym spôsobom (vs. skokové poškodenie rôznych oblastí u CD). Ďalším rozdielom medzi týmito dvoma príbuznými ochoreniami je miera poškodenia črevnej steny v jej jednotlivých vrstvách – UC narušuje sliznicu a podslizničné väzivo, nezasahuje však už do vrstvy samotnej hladkej svaloviny. Histologicky je zápal v mieste

poškodenia charakteristický prítomnosťou veľkého množstva neutrofilov (u CD sú prítomné prevažne makrofágy). [92, 94]

4.6 Postradiačná gastroenteritída

Častým následkom rádioterapie v onkológii je okrem iného aj rozvoj fibrózy v mieste ožarovania. Časovo k nemu dochádza v rozsahu niekoľkých týždňov až mesiacov po samotnom ožarovaní. Ionizujúce žiarenie spôsobuje poškodenie ciev v mieste pôsobenia, čo vedie k následnej ischémií tkaniva. Spojivové tkanivo postupne nahradzuje mŕtve parenchymatické bunky. Vznik zápalovej reakcie v následku poškodenia buniek vedie k aktivácií fibroblastov a vzniku fibrózy v dôsledku radiácie. [59, 95-97]

5 REZOLÚCIA FIBRÓZY

5.1 Je fibróza návratný proces?

Hlavným (klinickým) problémom v kontexte fibrózy nie je nutne jej samotný vznik. Nadmerná produkcia ECM, ktorá je kľúčovým prvkom fibrózy, je predsa fyziologickým javom, ktorý je súčasťou reparačných procesov v rámci prirodzenej reakcie na poškodenie. Prítomnosť veľkého množstva ECM okrem iného poskytuje štrukturálnu integritu v danom mieste počas samotného hojenia. Problém však nastáva, pokiaľ fibróza neprestáva a jej mechanizmy pokračujú i naďalej. Finálne kroky fyziologického procesu hojenia sa prejavujú aj degradáciou prebytočnej ECM, čo vedie k rezolúcii a na mieste zostáva prítomné len normálne, fyziologické tkanivo. [33]

V minulosti bola rozvinutá fibróza považovaná za nevratný proces. Novšie výskumy však naznačujú, že existuje možnosť zvrátenia orgánovej fibrózy, a to v prípade, pokiaľ dôjde k zániku pôvodnej príčiny jej vzniku. Úspešným príkladom je fibróza pečene. Je však zrejmé, že fibróza pečene je špecifickým prípadom, nakoľko hepatocyty sa vyznačujú veľmi veľkou schopnosťou regenerácie, čo významným spôsobom napomáha regresii fibrózy v tejto oblasti. [5]

Existujú dôkazy zo štúdií na zvieracích modeloch, ale tiež klinické dáta podporujúce tvrdenie, že fibróza pečene je čiastočne zvrátiteľná. Regresia fibrózy bola dosiahnutá potom, čo sa podarilo úspešne odstrániť zdroj vyvolávajúci poškodenie – konkrétne vírus hepatitídy typu B alebo C u pacientov trpiacich chronickou infekčnou hepatitídou. Zároveň je možnosť regresie limitovaná iba pre prípady, kedy rozvoj cirhózy ešte neprekročil istú mieru, pri ktorej sa už fibróza pečene stáva natrvalo nezvratnou. Stále však zostáva kontroverzné, či je možné úplne zvrátenie fibrózy až do stavu ako pred jej rozvojom. [5, 7, 98]

5.2 Mechanizmy rezolúcie

Rezolúcia orgánovej fibrózy a návrat poškodeného tkaniva do stavu s normálnou štruktúrou je závislá hlavne na troch zásadných aspektoch tkanivovej homeostázy. V prvom rade je to zástava nadmernej produkcie ECM, napríklad odstránením zdroju poškodenia vyvolávajúceho reparačné procesy, ako už bolo spomenuté. Následne je dôležité odstránenie už prítomnej ECM. Na záver tak môže dôjsť k tretiemu kroku, ktorým je obnova prirodzenej histologickej stavby daného tkaniva. [33, 98]

Uvedený príklad pečňovej fibrózy je regulovaný vzájomnou interakciou a rovnováhou medzi matrixovými metaloproteinázami (MMPs, z angl. matrix metalloproteinases), ktoré sú schopné degradovať ECM a ich špecifickými endogénnymi inhibítormi (TIMPs, z angl. tissue inhibitor of metalloproteinases). K fibróze dochádza, pokiaľ je táto rovnováha narušená v prospech TIMPs, čo sa prejaví sa nedostatočnou degradáciou ECM. Na druhej strane, rezolúcia je umožnená v prípade zníženej expresie týchto inhibítorov. [5, 33]

Vzhľadom na to, že za produkciu MMPs sú zodpovedné hlavne aktivované makrofágy, ale tiež lymfocyty a granulocyty, existuje hypotéza, že nedostatočná degradácia ECM nastáva, pokiaľ na mieste nie je prítomný dostatok týchto bunkových zápalových mediátorov. To by paradoxne znamenalo, že istá miera prebiehajúceho zápalu je vlastne zásadnou pre dosiahnutie žiadúcej a zdravej rezolúcie fibrózy. [5, 33]

6 TERAPEUTICKÉ MOŽNOSTI

6.1 Aktuálne dostupná farmakoterapia

Liečba fibrózy je problematická a možnosti farmakoterapeutického zásahu sú veľmi obmedzené. U pacientov s IPF sa používa terapia nintedanibom a pirferidónom. U niektorých ostatných typov fibróz sa čiastočne používa imunomodulácia s použitím glukokortikoidov, prípadne iná imunosupresívna liečba potlačujúca procesy podieľajúce sa na vzniku fibrózy. Je dôležité poznamenať, že cieľom terapie v týchto prípadoch je primárne zmiernenie, prípadne pozastavenie ďalšieho rozvoja fibrózy, nakoľko jej úplné vyliečenie vrátane kompletnej regenerácie daného orgánu u väčšiny fibrotických ochorení (zatiaľ) nie je možné. U niektorých pacientov tak jedinou možnosťou zlepšenia stavu zostáva transplantácia orgánu. [79, 99]

Nintedanib je perorálne podávaným inhibítorom angiokináz s trojitým účinkom. Inhibuje aktivitu kináz spriahnutých s tromi rôznymi receptormi: receptor pre vaskulárne endotelový rastový faktor, receptor pre doštičkový rastový faktor a receptor pre fibroblastový rastový faktor. Tým významne zasahuje do procesu angiogenézie, vďaka čomu sa využíva tiež v onkologickej liečbe proti rastu nádorov a vzniku nových metastáz. Okrem tejto indikácie sa však používa aj pri liečbe IPF, kde bola preukázaná jeho schopnosť zmierniť progresiu ochorenia. [99]

Druhé liečivo používané na liečbu IPF je pirferidón, ktorý sa tiež podáva perorálne a patrí do skupiny imunosupresívnych liečiv. Mechanizmus jeho protizápalového a antifibrotického účinku nie je doposiaľ úplne objasnený. Bolo však pozorované, že svojím pôsobením tlmí proliferáciu fibroblastov, tvorbu proteínov a cytokínov účastných pri rozvoji fibrózy a tiež ovplyvňuje biosyntézu ECM, čím zabraňuje jej hromadeniu. [99]

Ďalšou možnosťou farmakologického zásahu proti ďalšiemu rozvoju fibrózy (nie však na jej vyliečenie) v prípade viacerých fibrotických ochorení sú glukokortikoidy. Sú to steroidné hormóny používané v širokom rozpätí indikácií pre svoje antiflogistické (protizápalové) a imunosupresívne účinky. Ich dlhodobé užívanie však vedie tiež k vzniku vážnych nežiadúcich účinkov – spoločne popisovaných ako Cushingov syndróm. Spôsobujú zníženú odolnosť proti infekciám a zhoršenie procesu hojenia. Zmenou energetického metabolizmu glukózy dochádza ku charakteristickému ukladaniu tukov a v niektorých prípadoch tiež k možnému rozvoju steroidového diabetu. Ďalším javom je zvýšený katabolizmus proteínov spôsobujúci atrofiu kostrového svalstva a kože, osteoporózu a u detí dochádza k poruchám rastu. Medzi ďalšími

nežiadúcimi účinkami sa objavujú opuchy a riziko zvýšeného krvného tlaku v dôsledku retencie vody a sodných kationov, na druhej strane strata draselných kationov vedúca k riziku hypokalémie. [99]

6.2 Nové potencionálne možnosti

Na základe intenzívneho výskumu v oblasti mechanizmov vzniku fibrózy a fibrotických procesov bolo za posledné roky objavených viacero potencionálnych látok s antifibrotickým účinkom potvrdeným v rámci *in-vitro* testovania. Mnohé však zatiaľ zostávajú len vo fáze predklinického testovania a ich klinické účinky teda neboli potvrdené. U niektorých látok sa preukáže zatienenie potencionálneho účinku príliš vysokou toxicitou, kvôli ktorej nepostúpia do pokročilejších fáz klinického testovania. Prehľad účinných látok skúmaných pre indikácie fibrotických ochorení v jednotlivých fázach klinického hodnotenia je uvedený nižšie (viď Tabuľka 2). [6, 100]

Antifibrotický účinok *in-vivo* môže byť významne komplikovaný aj nízkou rozpustnosťou, nešpecifitou daných látok a ich nedostatočnou akumuláciou na mieste potreby. Z tejto skutočnosti vyplýva tiež potreba vývoja bezpečných a efektívnych systémov transportu liečiv (angl. drug delivery systems) pre antifibrotické liečivá, ktoré by mohli podporiť presnejšie zacielenú terapiu fibrózy do budúcnosti. Skúmanou oblasťou je v tomto kontexte napríklad možnosť využitia nano-nosičov. [101, 102]

Látka mangiferín, obsiahnutá v extrakte z manga, je tiež skúmaná pre svoj potencionálny antifibrogénny účinok a to na základe možnej inhibície zápalových procesov, oxidatívneho stresu, TGF- β signalizácie a syntézy ECM. [103]

Tabuľka 2 – Vyvíjané možnosti farmakoterapie fibrotických procesov. Tučným písmom sú zvýraznené látky ktoré už sú buď klinicky používané (označené „K“) alebo ich klinické hodnotenie stále prebieha. Ostatné látky sa nepreukázali dostatočne výhodnými pre zavedenie na trh, alebo je ich hodnotenie aktuálne pozastavené. Použité skratky: CCL- Chemokín zo skupiny CC-chemokínov, CD – Crohnova choroba, CHOCHP – chronická obštrukčná choroba pľúc, CTGF – rastový faktor spojivového tkaniva, fibr. – fibróza, IgG – imunoglobulín G, IL – interleukín, Jak2 – Janusová kináza 2, JNK – c-jun N-terminálna kináza, K – klinicky používané, MoAb – monoklonálna protilátka, mTOR – Cicavčia cieľová kináza rapamycínu, PSC – Primárna sklerotizujúca cholangitída, SAP – sérový amyloid P, TGF- β – Transformujúci rastový faktor β (z angl. transforming growth factor β), TNF – Faktor nádorovej nekrózy, UC – ulcerózna kolitída. Vytvorené na základe informácií z: Henderson 2020, Wynn 2012 [6, 100] a verejne dostupné dáta na www.clinicaltrials.gov a webových stránkach jednotlivých výrobcov.

	Názov účinnej látky	Mechanizmus pôsobenia, cieľová štruktúra	Chemické zaradenie	Použitie	Výrobca	Fáza
Rastové faktory	Pirfenidón	TGF- β , zápal	malá molekula	IPF, fibr. pečene a obličiek	InterMune	K
	Pamrevlumab	TGF- β 1	MoAb	systémová skleróza	Sanofi	2
	LY 2382770	TGF- β 1	MoAb	diabet. glomeruloskleróza	Eli Lilly and Company	2
	FG-3019	CTGF	MoAb	IPF, opravná chirurgia jaziev	FibroGen	3
	Zinpentraxin	SAP	rekombinantný proteín	IPF, pooperačné jazvenie	Roche	3
ECM	GS-6624	lyzyl oxidáza	MoAb	IPF, fibr. srdca	Gilead Sciences	1/2
	STX-100	integrín $\alpha_v\beta_6$	MoAb	IPF, fibr. obličiek	Biogen	1
	PLN-74809	integrín $\alpha_v\beta_1/\alpha_v\beta_6$	malá molekula	IPF, PSC	Pliant	2
Intracelulárne enzýmy	Sivelestat	neutrofilná elastáza	malá molekula	CHOCHP, IPF, akútne por. pľúc	Ono Pharmaceutical	K
	Roxadustat	hypox. induk. f. propyl hydroxylázy	malá molekula	chron. obličková choroba	FibroGen	2
	Bortezomib	proteazóm 26S	malá molekula	fibr. pľúc a kože	Millennium	K
	Imatinib	PDGFR tyrosín kináza	malá molekula	nefrogénna systémová fibr.	Novartis	2
	Sirolimus	mTOR	malá molekula	fibr. obličiek, IPF	Pfizer	K
	Nintedanib	angiokinázy	malá molekula	IPF	Boehringer Ingelheim	K
	INCB 018424	Jak2	malá molekula	myelofibróza	Sanofi-Aventis	1/2
	Tranzisertib	JNK	malá molekula	IPF	Celgene	2

Tabuľka 2 – pokračovanie

Imunomodulátory	Etanercept	TNF- α	fúzny proteín TNFr2-IgG1	IPF	Pfizer	2
	Mirikizumab	IL-23	MoAb	UC, CD	Eli Lilly and Company	3
	Dektrekumab	IL-13	MoAb	IPF, astma, eosin. ezofagitída	Novartis	2
	Lebrikizumab	IL-13	MoAb	IPF	Roche	2
	Tocilizumab	IL-6	MoAb	sklerodermia	Genentech	3
	Anakinra	IL-1	rekombinantný proteín	artrofibróza	Amgen/ Biovitrium	K
	Karlumab	CCL-2	MoAb	IPF	Janssen	2
	Talidomid	proti-zápal., apoptóza	malá molekula	IPF	Celgene	3
	Azatioprín	cytotoxický a imunosupr. úč.	malá molekula	IPF	(viacerí)	3
	Aviptadil	analóg intest. vazoaktív. polypep.	synt. peptid	IPF	Relief Therapeutics	1
Ostatné	Losartan	receptot pre angiotenzín II	malá molekula	fibr. pečene, pľúc a srdca	(viacerí výrobcovia)	K
	Bosentan	amtagonizmus na rec. pre endotelín	malá molekula	IPF, fibr. kože	Actelion	3

ZÁVER

Orgánové fibrózy hlavne u pľúc, pečene a obličiek sú intenzívne študované kvôli svojej vysokej incidencii a mortalite a tiež nedostatočným aktuálnym možnostiam ich terapie. Veľa pokrokov bolo dosiahnutých vo výskume týchto ochorení, stále však plne nerozumieme všetkým mechanizmom uplatňujúcim sa pri ich vzniku a rozvoji. Poznatky, ktoré už máme sa zároveň nedarí plne pretaviť do ich využitia v terapii fibrózy. [7, 101, 104]

Existuje niekoľko problémov komplikujúcich pokrok v oblasti zavádzania nových liečebných postupov a ich prekonanie by mohlo pomôcť v snahe priniesť nové efektívne terapie zvyšujúce dožitie a kvalitu života pacientov s fibrotickými ochoreniami. [6, 7, 104]

Prvou z existujúcich prekážok je problematika detekcie fibrózy. Fibróza je totiž finálne štádium procesov rozvíjajúcich sa na pozadí po veľmi dlhé obdobie, často až desiatky rokov. Pacient v rámci tohto pomalého procesu dlho nepocituje žiadne ťažkosti a prichádza tak až v okamihu, kedy je už nenávratne poškodená funkcia orgánu. Pomôcť by mohol vývoj lepších neinvazívnych metód zobrazovania, ako aj nových spoľahlivých markerov využiteľných pri diagnostike fibrotických procesov. Tieto pokroky by zároveň zjednodušili efektívnejší návrh klinického hodnotenia nových potencionálnych liečiv. To je v dnešnej dobe významne komplikované časovou náročnosťou a nedostatkom presne definovaných sledovateľných cieľov. Tieto skutočnosti znemožňujú dostatočne spoľahlivé pozorovanie klinických zmien a účinkov terapie. [6, 7, 65, 104]

Druhým problémom je nenávratnosť fibrotického poškodenia. Pri infekčnej hepatitíde je možné po eliminácii počiatočného zdroju podráždenia (prítomnosť HBV) dosiahnuť regresiu fibrózy a obnovenie funkcie pečene. Pre ostatné orgány, ale i iné fibrotické poškodenia pečene (napr. NAFLD) je však proces fibrotizácie ireverzibilný. O to dôležitejšou sa opäť stáva aj včasná diagnostika v predošlom bode. [5, 98, 104]

Komplikáciu predstavuje aj nadbytok ECM v mieste fibrózy. Neskoršie fázy fibrózy sa okrem iného prejavujú aj výrazne zníženým počtom buniek nachádzajúcich sa v mieste fibrotizácie, na ktoré by bolo možné zacieliť terapiu. Prítomná ECM je zároveň veľmi odolná proti proteolytickej degradácii. [104]

Ďalšou potrebou efektívnejšieho výskumu možných terapií je tiež lepšia dostupnosť ľudských fibrotických tkanív. Tá je obmedzená nízkym počtom pacientov, u ktorých je fibróza diagnostikovaná v dostatočne rannom štádiu rozvoja. [6, 104]

Posledným bodom je potreba vývoja nových a vhodnejších bunkových i zvieracích modelov, ktoré by umožnili lepší presun teoretických poznatkov a predklinických výsledkov k úspešnému záveru klinických hodnotení. Viaceré ciele možného ovplyvnenia fibrózy identifikované na doposiaľ dostupných modeloch sa nepodarilo pretaviť do klinického využitia. [6]

Týchto niekoľko aspektov predstavuje výzvy do budúcnosti, ktorých riešenie by mohlo viesť k získaniu potrebných odpovedí na jednu z najzávažnejších klinických potrieb dnešnej medicíny.

ZOZNAM POUŽITEJ LITERATÚRY

1. Broughton, G.I., J.E. Janis, and C.E. Attinger, *Wound Healing: An Overview*. Plastic and Reconstructive Surgery, 2006. **117**(7S): s. 1-32.
2. Bukovčan, P., *Hojenie rán*. 2019, Univerzita Komenského v Bratislave: Bratislava.
3. Blakaj, A. and R. Bucala. *Fibrocytes in health and disease*. in *Fibrogenesis & tissue repair*. 2012. Springer.
4. Neary, R., C.J. Watson, and J.A. Baugh, *Epigenetics and the overhealing wound: the role of DNA methylation in fibrosis*. *Fibrogenesis & tissue repair*, 2015. **8**(1): s. 1-13.
5. Wynn, T.A., *Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases*. *The Journal of clinical investigation*, 2007. **117**(3): s. 524-529.
6. Henderson, N.C., F. Rieder, and T.A. Wynn, *Fibrosis: from mechanisms to medicines*. *Nature*, 2020. **587**(7835): s. 555-566.
7. Wynn, T.A., *Cellular and molecular mechanisms of fibrosis*. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 2008. **214**(2): s. 199-210.
8. Wernig, G., a kol., *Unifying mechanism for different fibrotic diseases*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2017. **114**(18): s. 4757-4762.
9. Bitterman, P.B. and C.A. Henke, *Fibroproliferative disorders*. *Chest*, 1991. **99**(3): s. 81-84.
10. Rotman, H.H., a kol., *Long-term physiologic consequences of the adult respiratory distress syndrome*. *Chest*, 1977. **72**(2): s. 190-192.
11. Fowler, A.A., a kol., *Adult respiratory distress syndrome: prognosis after onset*. *American Review of Respiratory Disease*, 1985. **132**(3): s. 472-478.
12. Truchetet, M.E., N.C. Brembilla, and C. Chizzolini, *Current concepts on the pathogenesis of systemic sclerosis*. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2021: s. 1-22.
13. Aghajanian, H., a kol., *Targeting cardiac fibrosis with engineered T cells*. *Nature*, 2019. **573**(7774): s. 430-433.
14. Pakshir, P. and B. Hinz, *The big five in fibrosis: Macrophages, myofibroblasts, matrix, mechanics, and miscommunication*. *Matrix Biology*, 2018. **68**: s. 81-93.
15. Balzer, M.S., *Molecular pathways in peritoneal fibrosis*. *Cellular Signalling*, 2020. **75**: 109778.
16. Smith, R.E., a kol., *A role for C-C chemokines in fibrotic lung disease*. *Journal of leukocyte biology*, 1995. **57**(5): s. 782-787.

17. Sun, Z., a kol., *miR-133b and miR-199b knockdown attenuate TGF- β 1-induced epithelial to mesenchymal transition and renal fibrosis by targeting SIRT1 in diabetic nephropathy*. European journal of pharmacology, 2018. **837**: s. 96-104.
18. Meng, F., a kol., *Interleukin-17 signaling in inflammatory, Kupffer cells, and hepatic stellate cells exacerbates liver fibrosis in mice*. Gastroenterology, 2012. **143**(3): s. 765-776.
19. Wang, B., a kol., *Transforming growth factor- β 1-mediated renal fibrosis is dependent on the regulation of transforming growth factor receptor 1 expression by let-7b*. Kidney international, 2014. **85**(2): s. 352-361.
20. Park, M.-J., a kol., *IL-1-IL-17 signaling axis contributes to fibrosis and inflammation in two different murine models of systemic sclerosis*. Frontiers in immunology, 2018. **9**: 1611.
21. Barron, L. and T.A. Wynn, *Fibrosis is regulated by Th2 and Th17 responses and by dynamic interactions between fibroblasts and macrophages*. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 2011. **300**(5): s. 723-728.
22. Faber, S.C. and S.D. McCullough, *Through the looking glass: in vitro models for inhalation toxicology and interindividual variability in the airway*. Applied In Vitro Toxicology, 2018. **4**(2): s. 115-128.
23. Gieseck, R.L., M.S. Wilson, and T.A. Wynn, *Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis*. Nature Reviews Immunology, 2018. **18**(1): s. 62-76.
24. Borthwick, L.A., a kol., *Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) driven epithelial to mesenchymal transition (EMT) is accentuated by tumour necrosis factor α (TNF α) via crosstalk between the SMAD and NF- κ B pathways*. Cancer microenvironment, 2012. **5**(1): s. 45-57.
25. Wang, J., a kol., *Research advances in the mechanism of pulmonary fibrosis induced by coronavirus disease 2019 and the corresponding therapeutic measures*. Chinese journal of burns, 2020. **36**(8): s. 691-697.
26. Schafer, M.J., a kol., *Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease*. Nature communications, 2017. **8**(1): s. 1-11.
27. Tang, W., a kol., *Targeted expression of IL-11 in the murine airway causes lymphocytic inflammation, bronchial remodeling, and airways obstruction*. The Journal of clinical investigation, 1996. **98**(12): s. 2845-2853.

28. Diebold, R.J., a kol., *Early-onset multifocal inflammation in the transforming growth factor beta 1-null mouse is lymphocyte mediated*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1995. **92**(26): s. 12215-12219.
29. Wipff, P.-J., a kol., *Myofibroblast contraction activates latent TGF- β 1 from the extracellular matrix*. The Journal of cell biology, 2007. **179**(6): s. 1311-1323.
30. Munger, J.S., a kol., *A mechanism for regulating pulmonary inflammation and fibrosis: the integrin α β 6 binds and activates latent TGF β 1*. Cell, 1999. **96**(3): s. 319-328.
31. Reed, N.I., a kol., *The α β 1 integrin plays a critical in vivo role in tissue fibrosis*. Science translational medicine, 2015. **7**(288): 288.
32. Robertson, I.B. and D.B. Rifkin, *Regulation of the bioavailability of TGF- β and TGF- β -related proteins*. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2016. **8**(6): 21907.
33. Atabai, K., C.D. Yang, and M.J. Podolsky, *You say you want a resolution (of fibrosis)*. American journal of respiratory cell and molecular biology, 2020. **63**(4): s. 424-435.
34. Varga, J. and D. Abraham, *Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder*. The Journal of clinical investigation, 2007. **117**(3): s. 557-567.
35. Friedlander, M., *Fibrosis and diseases of the eye*. The Journal of clinical investigation, 2007. **117**(3): s. 576-586.
36. Strieter, R.M., B.N. Gomperts, and M.P. Keane, *The role of CXC chemokines in pulmonary fibrosis*. The Journal of clinical investigation, 2007. **117**(3): s. 549-556.
37. Watanabe, T., T.A. Barker, and B.C. Berk, *Angiotensin II and the endothelium: diverse signals and effects*. Hypertension, 2005. **45**(2): s. 163-169.
38. Mezzano, S.A., M. Ruiz-Ortega, and J. Egido, *Angiotensin II and renal fibrosis*. Hypertension, 2001. **38**(3): s. 635-638.
39. Bataller, R., a kol., *NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis*. The Journal of clinical investigation, 2003. **112**(9): s. 1383-1394.
40. Rosenkranz, S., *TGF- β 1 and angiotensin networking in cardiac remodeling*. Cardiovascular research, 2004. **63**(3): s. 423-432.
41. Parimon, T., M.S. Hohmann, and C. Yao, *Cellular senescence: pathogenic mechanisms in lung fibrosis*. International Journal of Molecular Sciences, 2021. **22**(12): 6214.
42. Garcia, L.C.E., a kol., *Translational Research in Cystic Fibrosis: From Bench to Beside*. Front Pediatr, 2022. **10**: 881470.

43. Nguyen, A.V., a kol., *Metabolomic Biomarkers to Predict and Diagnose Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbations: A Systematic Review*. Front Pediatr, 2022. **10**: 896439.
44. López-Valdez, J.A., a kol., *Cystic fibrosis: current concepts*. Bol Med Hosp Infant Mex, 2021. **78**(6): s. 584-596.
45. McBennett, K.A., P.B. Davis, and M.W. Konstan, *Increasing life expectancy in cystic fibrosis: Advances and challenges*. Pediatric Pulmonology, 2022. **57**(S1): s. 5-12.
46. Dransfield, M., a kol., *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator: Roles in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2022. **205**(6): s. 631-640.
47. Yan, H., a kol., *Defining therapeutic targets for renal fibrosis: Exploiting the biology of pathogenesis*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021. **143**: 112115.
48. Abramicheva, P.A. and E.Y. Plotnikov, *Hormonal Regulation of Renal Fibrosis*. Life, 2022. **12**(5): 737.
49. Zhu, X., a kol., *Metabolic Reprogramming and Renal Fibrosis*. Frontiers in Medicine, 2021. **8**: 746920.
50. Wu, Y.S., a kol., *Cell Cycle Dysregulation and Renal Fibrosis*. Front Cell Dev Biol, 2021. **9**: 714320.
51. Barnes, J.L. and Y. Gorin, *Myofibroblast differentiation during fibrosis: role of NAD (P) H oxidases*. Kidney international, 2011. **79**(9): s. 944-956.
52. Panizo, S., a kol., *Fibrosis in chronic kidney disease: pathogenesis and consequences*. International Journal of Molecular Sciences, 2021. **22**(1): 408.
53. Frangogiannis, N.G., *Cardiac fibrosis*. Cardiovascular research, 2021. **117**(6): s. 1450-1488.
54. Ding, Y., a kol., *Roles of Biomarkers in Myocardial Fibrosis*. Aging Dis, 2020. **11**(5): s. 1157-1174.
55. Yamamoto, T., *Scleroderma—pathophysiology*. European Journal of Dermatology, 2009. **19**(1): s. 14-24.
56. Gabrielli, A., E.V. Avvedimento, and T. Krieg, *Scleroderma*. New England Journal of Medicine, 2009. **360**(19): s. 1989-2003.
57. Tomčík, M., *Nové cíle antifibrotické léčby u systémové sklerodermie*. 2018, Praha. 45.
58. Beurier, P., a kol., *TFH cells in systemic sclerosis*. Journal of Translational Medicine, 2021. **19**(1): 375.
59. Kumar, V., A.K. Abbas, and J. Aster, *Robbins basic pathology e-book*. 2017: Elsevier Health Sciences.

60. Hoda, S.A. and E. Cheng, *Robbins basic pathology*. 2017: Oxford University Press US.
61. Gál, P. and R. Zajíček, *Jizva nejen v popáleninové medicíně*. Aeskulap ed. 2018, Praha: Mladá fronta.
62. Hulsbergen Henning, J.P., Y. Roskam, and M.J.C. Van Gemert, *Treatment of keloids and hypertrophic scars with an argon laser*. *Lasers in Surgery and Medicine*, 1986. **6**(1): s. 72-75.
63. Limandjaja, G.C., a kol., *Hypertrophic scars and keloids: Overview of the evidence and practical guide for differentiating between these abnormal scars*. *Experimental Dermatology*, 2021. **30**(1): s. 146-161.
64. Travnik, R., a kol., *Graft-versus-Host-Disease (GvHD)—ein Update*. *Der Hautarzt*, 2011. **62**(2): s. 139-155.
65. Pidala, J., a kol., *Biologic markers of chronic GVHD*. *Bone marrow transplantation*, 2014. **49**(3): s. 324-331.
66. Messina, C., a kol., *Prevention and treatment of acute GvHD*. *Bone marrow transplantation*, 2008. **41**(2): s. 65-70.
67. Jamil, M.O. and S. Mineishi, *State-of-the-art acute and chronic GVHD treatment*. *International journal of hematology*, 2015. **101**(5): s. 452-466.
68. Travnik, R., a kol., *Graft-versus-host disease (GvHD)—an update. Part 2: prognosis and therapy of GvHD*. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und Verwandte Gebiete*, 2011. **62**(3): s. 229-37.
69. Liu, J., a kol., *Cystic fibrosis, Duchenne muscular dystrophy and preimplantation genetic disorders*. *Human Reproduction Update*, 1996. **2**(6): s. 531-539.
70. Levi, O., a kol., *Inhibition of muscle fibrosis results in increases in both utrophin levels and the number of revertant myofibers in Duchenne muscular dystrophy*. *Oncotarget*, 2015. **6**(27): 23249.
71. Coles, C.A., a kol., *A Spotlight on T Lymphocytes in Duchenne Muscular Dystrophy—Not Just a Muscle Defect*. *Biomedicines*, 2022. **10**(3): 535.
72. Bhattarai, S., a kol., *TLR4 is a regulator of trained immunity in a murine model of Duchenne muscular dystrophy*. *Nature communications*, 2022. **13**(1): s. 1-15.
73. Průcha, M., a kol., *Idiopathic retroperitoneal fibrosis--Ormond's disease*. *Vnitřní Lekarství*, 2008. **54**(3): s. 282-286.
74. Ormond, J.K., *Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process*. *The Journal of urology*, 1948. **59**(6): s. 1072-1079.

75. Van Bommel, E., a kol., *Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation*. *Medicine*, 2009. **88**(4): s. 193-201.
76. Uibu, T., a kol., *Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis*. *The Lancet*, 2004. **363**(9419): s. 1422-1426.
77. Švihra, J., V. Študent, and V. Študent, *Retroperitoneálna fibróza*. *Urologie pro praxi*, 2016. **17**(1): s. 14-16.
78. Bao, Y.-l., a kol., *Animal and organoid models of liver fibrosis*. *Frontiers in physiology*, 2021. **12**: 666138.
79. Berumen, J., a kol., *Liver fibrosis: pathophysiology and clinical implications*. *WIREs Mechanisms of Disease*, 2021. **13**(1): 1499.
80. Zámečník, J., *Patologie*. 2019, Praha: LD Prager Publishing.
81. Kretzer, I.F., a kol., *Hepatitis C worldwide and in Brazil: silent epidemic--data on disease including incidence, transmission, prevention, and treatment*. *ScientificWorldJournal*, 2014. **2014**: 827849.
82. Brown Jr, R.S. and P.J. Gaglio, *Scope of worldwide hepatitis C problem*. *Liver Transplantation*, 2003. **9**(11): s. 10-13.
83. Oladeinde, B.H., et al., *New strains of hepatitis B virus genotype E circulating in Nigeria*. *Int J Health Sci (Qassim)*, 2018. **12**(6): s. 25-29.
84. Iannacone, M., F. Andreato, and L.G. Guidotti, *Immunological insights in the treatment of chronic hepatitis B*. *Current Opinion in Immunology*, 2022. **77**: 102207.
85. Li, X., et al., *Immune and Metabolic Alterations in Liver Fibrosis: A Disruption of Oxygen Homeostasis?* *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2021. **8**.
86. Moayedfard, Z., et al., *The role of the immune system in the pathogenesis of NAFLD and potential therapeutic impacts of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles*. *Stem Cell Research & Therapy*, 2022. **13**(1): s. 1-16.
87. Yick, F. and K. Hajifathalian, *NAFLD or MAFLD: the data behind the debate*. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, 2022. **11**(3): 439.
88. Jarmakiewicz-Czaja, S., et al., *Glucocorticosteroids and the Risk of NAFLD in Inflammatory Bowel Disease*. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2022. **2022**: s. 1-13
89. Naimimohasses, S., et al., *Differential Effects of Dietary versus Exercise Intervention on Intrahepatic MAIT Cells and Histological Features of NAFLD*. *Nutrients*, 2022. **14**(11): 2198.

90. Schwabe, R.F., I. Tabas, and U.B. Pajvani, *Mechanisms of fibrosis development in nonalcoholic steatohepatitis*. *Gastroenterology*, 2020. **158**(7): s. 1913-1928.
91. Hayashi, Y. and H. Nakase, *The Molecular Mechanisms of Intestinal Inflammation and Fibrosis in Crohn's Disease*. *Frontiers in Physiology*, 2022: 220.
92. Kinchen, J., et al., *Structural remodeling of the human colonic mesenchyme in inflammatory bowel disease*. *Cell*, 2018. **175**(2): s. 372-386.
93. Rieder, F. and C. Fiocchi, *Intestinal fibrosis in IBD—a dynamic, multifactorial process*. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 2009. **6**(4): s. 228-235.
94. Magro, F., et al., *Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders*. *J Crohns Colitis*, 2017. **11**(6): s. 649-670.
95. Lenti, M.V. and A. Di Sabatino, *Intestinal fibrosis*. *Molecular Aspects of Medicine*, 2019. **65**: s. 100-109.
96. Mohamed, H.A. and R.S. Said, *Coenzyme Q10 attenuates inflammation and fibrosis implicated in radiation enteropathy through suppression of NF- κ B/TGF- β /MMP-9 pathways*. *International Immunopharmacology*, 2021. **92**: 107347.
97. Sha, H., et al., *Rheinic acid ameliorates radiation-induced acute enteritis in rats through PPAR- γ /NF- κ B*. *Genes & Genomics*, 2019. **41**(8): s. 909-917.
98. Jun, J.-I. and L.F. Lau, *Resolution of organ fibrosis*. *The Journal of Clinical Investigation*, 2018. **128**(1): s. 97-107.
99. Wijsenbeek, M. and V. Cottin, *Spectrum of Fibrotic Lung Diseases*. *New England Journal of Medicine*, 2020. **383**(10): s. 958-968.
100. Wynn, T.A. and T.R. Ramalingam, *Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease*. *Nature Medicine*, 2012. **18**(7): s. 1028-1040.
101. Xing, L., et al., *Progress in drug delivery system for fibrosis therapy*. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2021. **16**(1): s. 47-61.
102. Zhao, H., et al., *MicroRNAs in organ fibrosis: From molecular mechanisms to potential therapeutic targets*. *Pathology - Research and Practice*, 2021. **225**: 153588.
103. Zhang, L., C. Huang, and S. Fan, *Mangiferin and organ fibrosis: A mini review*. *BioFactors*, 2021. **47**(1): s. 59-68.
104. Nanchahal, J. and B. Hinz, *Strategies to overcome the hurdles to treat fibrosis, a major unmet clinical need*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016. **113**(27): 7291-3.