

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

Žaneta Kulhánková

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Cirhóza jater  
Bakalářská práce

2024

Žaneta Kulhánková

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2023/2024

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Žaneta Kulhánková**  
Osobní číslo: **C21196**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Téma práce: **Cirhóza jater**  
Téma práce anglicky: **Cirrhosis of the Liver**  
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

## Zásady pro vypracování

1. Vypracujte literární rešerši na téma Cirhóza jater. V úvodní části bakalářské práce stručně popište morfologii a funkce jater. Zaměřte se zejména na roli hvězdicových buněk
2. V hlavní části bakalářské práce se věnujte jaterní cirhóze. Popište etiologii, patogenezi, klinický obraz, komplikace, diagnostiku, možnosti léčby a prognózu tohoto onemocnění. Obzvláště se zaměřte na neinvazivní diagnostické markery.
3. Pro zpracování textu bakalářské práce čerpejte z odborných článků publikovaných v recenzovaných zahraničních časopisech. Jejich vyhledávání provádějte prostřednictvím elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *NCBI Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science*, *Scopus*, apod.

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

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucí bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Pavla Staňková, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd  
Konzultant bakalářské práce: **doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd  
Datum zadání bakalářské práce: **22. prosince 2023**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2024**

**prof. Ing. Petr Němec, Ph.D.** v.r.  
děkan

LS.

**doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D.** v.r.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 29. února 2024

Prohlašuji:

Práci s názvem Cirhóza jater jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 29. 06. 2024

Žaneta Kulhánková

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych poděkovala paní Mgr. Pavle Stáňkové Ph.D. za odborné vedené, cenné rady, trpělivost a ochotu, které mi pomohly tuto práci zkompletovat.

## **ANOTACE**

Bakalářská práce se zabývá jaterní cirhózou, která představuje konečné stadium jaterní fibrózy a vyústění chronických jaterních onemocnění. První část je věnována anatomii, histologii a funkcím jater, dále jsou shrnuty etiopatogenetické mechanismy cirhózy, komplikace a diagnostické a léčebné možnosti.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

cirhóza, játra, hvězdicové buňky, hepatocyty, patogeneze

## **TITLE**

Cirrhosis of the liver

## **ANNOTATION**

The bachelor thesis deals with liver cirrhosis, which represents the final stage of liver fibrosis and the outcome of chronic liver diseases. The first part is devoted to the anatomy, histology, and liver functions, then the etiopathogenetic mechanisms of cirrhosis, complications, and diagnostic and therapeutic options are summarized.

## **KEYWORDS**

cirrhosis, liver, stellar cells, hepatocytes, pathogenesis

# OBSAH

|  |    |
|--|----|
| SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK.....                                  | 9  |
| SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK .....                                    | 10 |
| ÚVOD.....  | 12 |
| 1. Anatomie a histologie jater.....                              | 13 |
| 1.1 Acinus a lobulus.....  | 14 |
| 1.2 Hepatocyty.....  | 15 |
| 1.3 Kupfferovy buňky.....  | 16 |
| 1.4 Cholangiocyty.....   | 16 |
| 1.5 Hvězdčité buňky.....   | 17 |
| 1.6 Jaterní progenitorové buňky.....                             | 18 |
| 1.7 Jaterní sinusoidální endoteliální buňky.....                 | 19 |
| 2. Fyziologie jater.....   | 20 |
| 2.1 Metabolismus glukózy.....                                    | 20 |
| 2.2 Metabolismus lipidů a cholesterolu.....                      | 21 |
| 2.3 Metabolismus bílkovin a aminokyselin.....                    | 22 |
| 3. Cirhóza jater.....  | 23 |
| 3.1 Etiologie jaterní cirhózy.....                               | 23 |
| 3.2 Patogeneze jaterní cirhózy.....                              | 25 |
| 3.2.1 Role buněk v patogenezi fibrózy a cirhózy.....             | 26 |
| 3.2.2 Role cytokinů v patogenezi cirhózy jater.....              | 28 |
| 3.2.3 Akutní chronické selhání jater na chronickém podkladě..... | 30 |
| 3.3 Diagnóza.....  | 31 |
| 3.4 Léčba.....   | 33 |
| ZÁVĚR.....   | 34 |
| POUŽITÁ LITERATURA .....   | 35 |
| POUŽITÉ ILUSTRACE.....   | 42 |



## **SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK**

|  |    |
|--|----|
| Obrázek 1: Struktura jater.....  | 13 |
| Obrázek 2: Struktura lobulu.....   | 14 |
| Obrázek 3: Hepatocyty, zrnka žluče a lipofuscinu .....                       | 15 |
| Obrázek 4: Hepatocyty, zrnky žluče a železa .....                            | 15 |
| Obrázek 5: Buňky tvořící strukturu jater .....                               | 17 |
| Obrázek 6: LSEC pod elektronickým mikroskopem, póry obsažené v membráně..... | 19 |
| Obrázek 7: Etiologie jaterní cirhózy .....                                   | 24 |
| Obrázek 8: Progres imunitní dysfunkce spojené s cirhózou.....                | 31 |
| Obrázek 9: Výpočet FIB-4 skóre .....   | 32 |

## **SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK**

ACLF akutní selhání jater na chronickém podkladě

ASDR celosvětová věková standardizovaná úmrtnost

BTSC kmenové buňky žlučových cest

CLD chronické onemocnění jater

CRP C-reaktivní protein

DAA přímo působící antivirotika

ECM extracelulární matrix

ELF test rozšířené jaterní fibrózy

ET endotelin

FIB-4 index fibrózy-4

GLUT2 glukózový transportér 2

HBV hepatitida B

HCC hepatocelulární karcinom

HSC jaterní hvězdicovité buňky

HVPG tlakový gradient mezi tlakem v jaterních žilách a tlakem portálním

IF interferony

IL interleukin

LPC jaterní progenitorové buňky

LPS lipopolysacharid

LSEC jaterní sinusoidální endoteliální buňky

MMP matrix metaloproteinázy

NAFLD nealkoholová tuková choroba jater

NFS skóre fibrózy NAFLD

PDGF růstový faktor krevních destiček

TE tranziční elastografie

TGF transformující růstový faktor

TIMP-1 tkáňový inhibitor metaloproteináz-1

TNF tumor nekrotizující faktor

VLDL lipoproteiny o velmi nízké hustotě

WHO Světová zdravotnická organizace

## ÚVOD

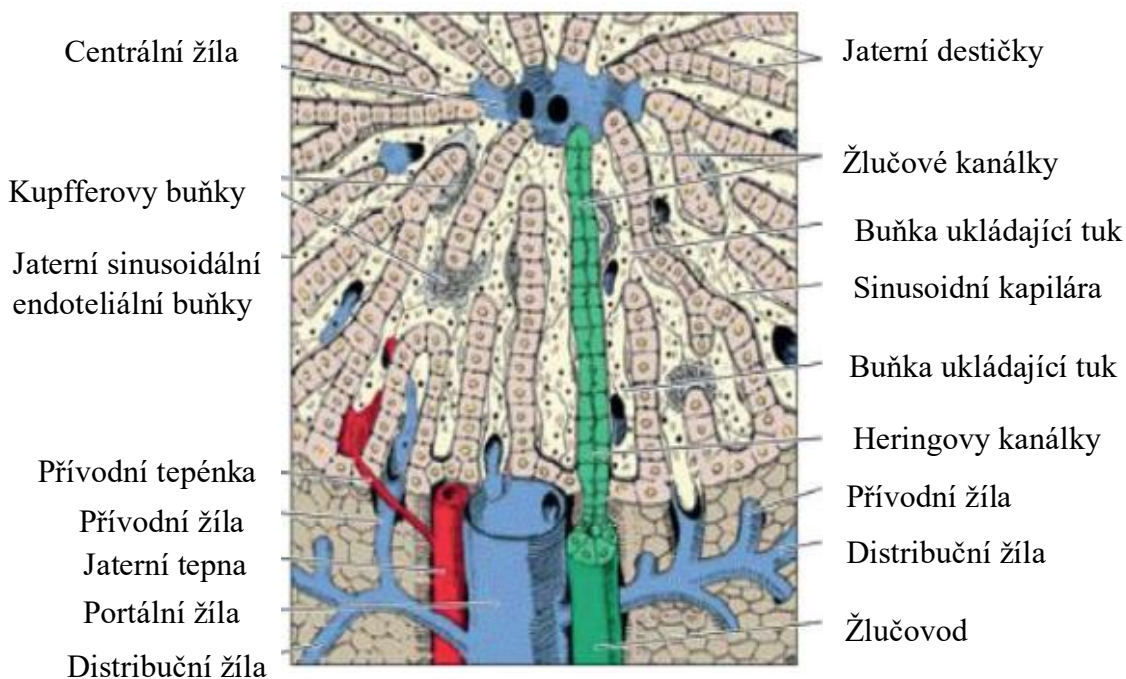
Práce se zaměřuje na problematiku cirhózy jater. Pro správné pochopení problematiky se musíme nejdříve seznámit se správným fungováním jater a s jejich anatomií a histologií. Jsou zde charakterizovány různé typy jaterních buněk a jejich funkce ve zdravých játrech. Jsou zde také shrnuty fyziologické funkce jater.

Počet případů spojené s jaterní cirhózou každým rokem narůstá. Jedná se o nemoc spojenou s obezitou, alkoholismem anebo i s genetickým onemocněním. Pro pochopení problematiky je nezbytná znalost funkcí jednotlivých typů buněk a fyziologie jater. Z hlediska prevence, diagnostiky a léčby je důležité znát etiopatologické mechanismy vzniku jaterní cirhózy.

## 1. Anatomie a histologie jater

Játra se nacházejí nad žaludkem, tenkým střevem a za hrudním košem. Tato anatomická poloha je velmi důležitá, jelikož vykonávají funkce spojené s mnoha orgány trávicího traktu. Játra mají komplexní trojrozměrnou strukturu, která je složena z několika typů buněk různého embryologického původu [1]. Nalezneme zde hepatocyty, hvězdicovité buňky (HSC), biliární epiteliální buňky (cholangiocyty), Kupfferovy buňky, jaterní progenitorní buňky (LPC) a endoteliální buňky jaterních sinusoid (LSEC). Každá buňka vykonává svoji specifickou funkci a společně regulují jaterní funkce na mnoha úrovních [2,5].

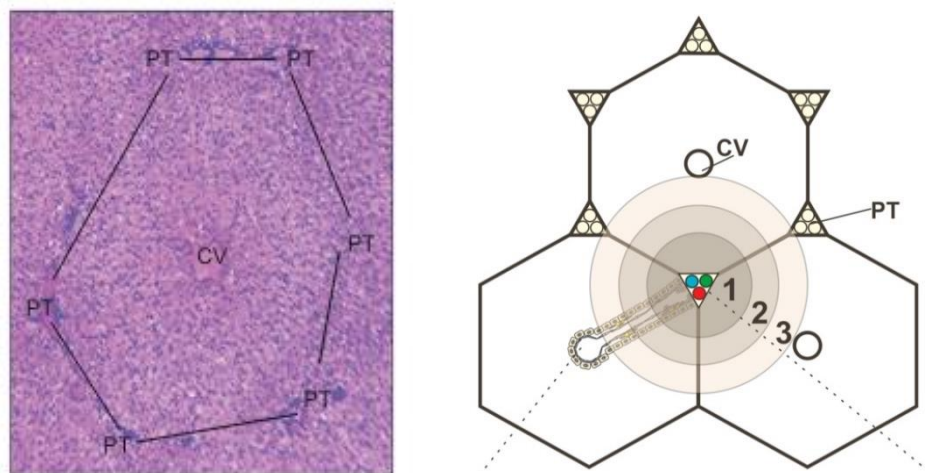
Játra mají silnou regenerační a kompenzační schopnost. Nové buňky vznikají proliferací a dělením hepatocytů a diferenciací LPC. Proliferace zralých hepatocytů a expanze LPC jsou dva způsoby regenerace jater [1]. Schopnost dělení a proliferace jaterních buněk je však oslabena za patologických stavů, jako je cirhóza, při kterých dochází k aktivaci progenitorových buněk, diferencujících se v hepatocyty, a buňky žlučových cest, aby snaze udržely homeostázu jater [3]. Po akutním poškození jater, či po parciální hepatektomii dochází k regeneraci jater především proliferací buněk. Při chronickém či těžkém poškození jater je proliferace buněk narušena a dochází tak k aktivaci LPC, které se diferencují směrem k hepatocytům, cholangiocytům, nahrazují poškozený epitel a podporují obnovu jaterních funkcí [5,2].



**Obrázek 1: Struktura jater**  
Zdroj: Nicholas, 2013

## 1.1 Acinus a lobulus

Játra se skládají z tisíců základních strukturních jednotek, tak zvaných jaterních lobulů, a funkčních jednotek, tzv. jaterních acinů. Lobulus se skládá z hepatocytů, cholangiocytů, jaterních sinusoidálních endoteliálních buněk, jaterních hvězdicovitých buněk a imunitních buněk uspořádaných do typicky šestiúhelníkového tvaru kolem centrální žíly [1]. Ve vrcholech tohoto šestiúhelníku se vyskytují portální triády tvořené těsně seskupenými větvemi jaterní tepny, portální žíly a Heringových kanálků (žlučovodů). Oběhové jednotky v jaterních chordách se od typického kapilárního řečiště liší tím, že endotelové buňky jater netvoří těsné spoje. Vzniká tak sinusoidální síť, která minimalizuje bariéry mezi hepatocyty a krví procházející sinusoidou [2]. Okysličená krev z jaterní tepny se v sinusoidě mísí s krví bohatou na živiny z portálního oběhu a poté teče přes buňky lobulu a odtéká do centrální žíly. Buňky využívají kyslík a zpracovávají živiny z okysličené krve postupující přes lobulus, a tvoří metabolity a odpadní produkty. Krev se tak odkysličuje a vedlejší metabolické produkty se vylučují z buněk podél sinusoid. Vytváří se gradienty kyslíku, živin a odpadních látek, které jsou vstřebávány jaterními buňkami na základě jejich umístění v lobulu [3,5].



**Obrázek 2: Struktura lobulu**

Centrální žíla (CV), portální triády (PT), terminální portální žíla (modrá tečka), terminální jaterní arteriola (červená tečka) a žlučovod (zelená tečka)

Zdroj: Geoffrey, 2013; Thomas, 2017

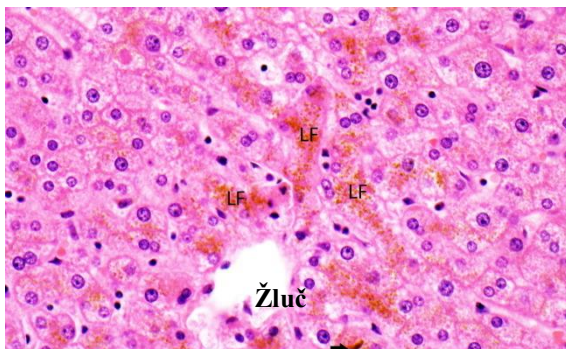
Acinus je funkční jednotka, která spojuje dvě portální triády linií, táhnoucí se od dvou sousedních centrálních žil. Jedná se o nejmenší funkční jednotku, která se skládá z nepravidelně tvarované elipsoidní masy hepatocytů [4]. Tyto masy jsou uspořádány kolem portálních triád a jaterních žil. Acinus se dělí na zónu 1 (periportální zóna), zónu 2 (střední zóna), a zónu 3 (pericentrální zóna), přičemž zóna 1 se nachází kolem portálního traktu a zóna 3 obklopuje centrální žílu. Toto uspořádání znamená, že nejlépe okysličené hepatocyty se

nacházejí v zóně 1, zatímco hepatocyty v zóně 3 jsou nejhůře okysličené. Buňky v zóně 1 jsou také první, které absorbují toxiny z portální krve. Řada patologických procesů tak vede k narušení struktury acinu, jako například k nekróze hepatocytů [1,2,3].

## 1.2 Hepatocyty

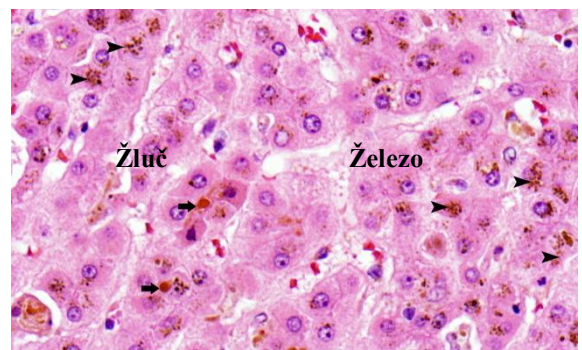
Hepatocyty hrají hlavní roli ve správné jaterní funkci a vyznačují se vysokou proliferační schopností, která podporuje fyziologickou obnovu jater. Jsou uspořádány do provazců o tloušťce jedné nebo dvou buněk umístěných podél jaterních sinusoid od centrální žíly k portálním žilám. Přítomnost silnějších provazců může naznačit regenerační aktivitu jater [2,3].

Jedná se o polarizované epitelové buňky, měřící 25 až 40  $\mu\text{m}$  a tvoří přibližně 60–80 % jaterních buněk [11]. Centrální jádro hepatocytu je kulaté až oválné a může obsahovat glykogen, který je častý v určitých stavech, jako např. mladý věk, diabetes či Wilsonova choroba. Eozinofilní cytoplazma obsahuje endoplazmatické retikulum a glykogen [6]. Za fyziologického stavu může být přítomno i minimální množství železa, které je možno identifikovat pouze barvením. Při zvýšeném množství se železo pozoruje ve formě hnědých lomivých granulí. U hemochromatózy se ukládá železo zpočátku v hepatocytech zóny 1 a postupně se ukládá až do zóny 3 [3]. Oproti tomu lipofuscin, také znám jako pigment stárnutí či opotřebení, se hromadí v hepatocytech zóny 3, jako jemná zlatohnědá zrna. U patologických stavů dále můžeme pozorovat zelenožlutá, negranulovaná zrna žluči. Ty se vyskytují u žlučových kanálcích v zóně 3 [2,4].



**Obrázek 3: Hepatocyty, zrnka žluče a lipofuscinu**

Zdroj: Murli, 2013



**Obrázek 4: Hepatocyty, zrnky žluče a železa**

Zdroj: Murli, 2013

Hepatocyty syntetizují a vylučují velké množství plazmatických proteinů, které se účastní transportu, srážení krve a způsobují osmotický tlak. Díky svým fyziologickým, imunologickým schopnostem a interakcemi s ostatními buňkami jater mají vliv na imunitní systém a mohou podporovat imunitní toleranci v případech transplantace jater [11].

### **1.3 Kupfferovy buňky**

Kupfferovy buňky jsou makrofágy sídlící v játrech adheující k sinusoidálním endotelovým buňkám uvnitř sinusoidu. Jedná se o největší populaci buněk vrozené imunity jater [13]. Jejich hlavními funkcemi je vykonávat úklidové a fagocytární funkce, které odstraňují proteinové komplexy, malé částice, stárnoucí červené krvinky a buněčné zbytky z portálního krevního řečiště [14]. Dále vykonávají primární imunitní kontrolu proti toxickým látkám pocházejícím ze střeva, včetně endotoxinu lipopolysacharidu (LPS) a patogenům ze střevní mikroflóry. Kupfferovy buňky se tedy podílejí na homeostáze, chrání hostitele a jsou schopny vyvolat imunogenní a tolerogenní odpověď [12].

Kupfferovy buňky mají specifickou reakci na cizí částice, toxiny a některé endogenní látky, např. endotoxin uvolňovaný střevem je Kupfferovými buňkami běžně odstraňován a detoxikován [14]. Jakákoli chemicky vyvolaná změna tak může ovlivnit schopnost Kupfferových buněk detoxikovat a tím dochází k poškození hepatocytů a jiných tkání v těle. Existují některé hepatotoxické látky, které pomáhají snižovat aktivitu Kupfferových buněk, patří mezi ně např. tetrachlormethan a galaktosamin. Dále existují látky, které zvyšují proliferaci a fagocytární aktivitu Kupfferových buněk, např. exogenní estrogen [26,15].

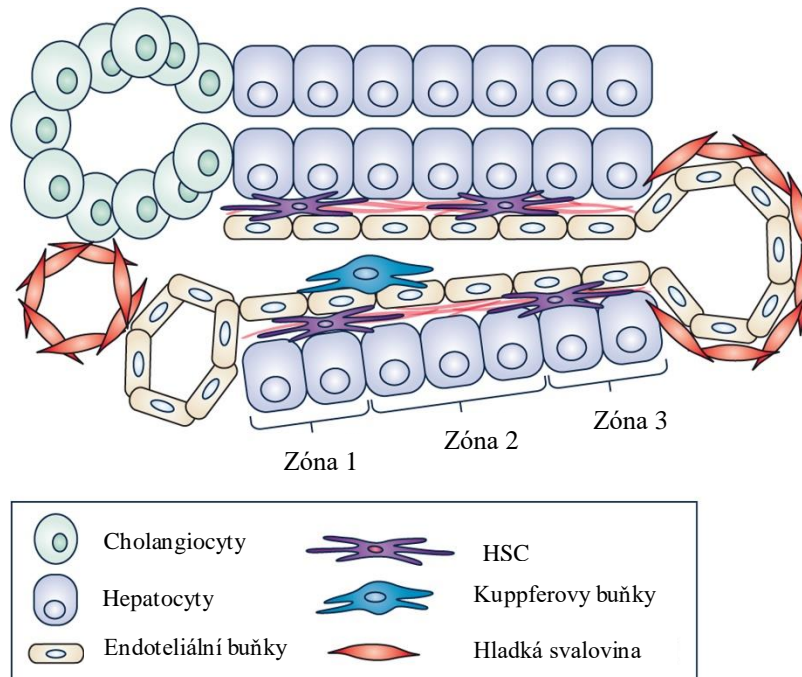
### **1.4 Cholangiocyty**

Cholangiocyty tvoří síť vzájemně propojených trubic, táhnoucích se od Heringových kanálků až do dvanáctníku. Jedná se o polarizované buňky s apikálními doménami a bazolaterálními membrány. Zapojují se do různých procesů zásadních pro patofyziologii jater, z nichž většina je důležitá pro tvorbu žluči [16]. Jejich metabolické a funkční nároky zajišťuje jaterní tepna a ačkoli v játrech zastupují menšinovou populaci buněk, jedná se o životně důležité buňky jater, díky jejich významu při tvorbě žluči [7].



## 1.5 Hvězdicovité buňky

HSC jsou rezidentní mezenchymální buňky, které tvoří přibližně třetinu neparenchymálních buněk a 15 % všech rezidentních buněk v lidských játrech [8]. HSC se nachází v subendoteliálním prostoru mezi bazolaterálním povrchem hepatocytů a antiluminální stranou LSEC (Disseho prostor). Subendoteliální prostor je vyplněný tenkým vazivem, ve kterém dochází k výměně biomolekul mezi portálním krevním tokem z gastrointestinálního traktu a hepatocyty [9].



**Obrázek 5: Buňky tvořící strukturu jater**

Zdroj: Dakota R. Kamm, 2022

HSC patří mezi hlavní přispěvatele k ukládání jaterní extracelulární matrix při všech etiologiích jaterního poškození. U chronických jaterních onemocnění HSC přispívají k fibróze a cirhóze [17]. V patologických játrech produkují HSC proteiny, které vedou k tvorbě jizev až ke ztrátě funkce jater. V játrech se nacházejí v klidovém stavu a při poškození jater dojde k jejich aktivaci. K aktivaci dochází především v důsledku oxidačního stresu a zánětlivých signálů, které způsobují řadu fenotypových změn souvisejících s buněčnou aktivací, např. chemotaxi, zvýšenou proliferaci, diferenciaci na buňky podobné myofibroblastům a produkci enzymů remodelující extracelulární matrix [17]. Aktivovaný HSC vylučuje Endotelin-1 (ET-1), silný vazokonstriktor, který podporuje buněčnou proliferaci, kontrakci a fibrogenzi, což způsobuje portální hypertenzi u cirhózy [12].

V klidovém stavu se HSC vyznačují přítomností cytoplazmatických lipidových kapének, které obsahují velké množství retinoidů (vitamín A) [8]. Při jejich aktivaci, buňky uvolňují retinoidy a zvyšují expresi genů asociovaných s extracelulární matrix, což v přetrvávajícím poškození vede k typické jaterní fibróze. V těchto kapičkách jsou retinoidy tvořeny výhradně dlouhými řetězci retinylesterů a dále také triglyceroly, malým množstvím cholesterolu, estery cholesterolu, fosfolipidy, a volnými mastnými kyselinami. Obsah retinoidů se může měnit v závislosti na potravě [10,10].

Retinoidy dále pomáhají přežívání hepatocytů v poškozených játrech, pro usnadnění obnovy tkáně. Aktivace HSC a uvolňování retinoidů tak fyziologicky podporuje regeneraci jater, a HSC také uvolňují hepatocytární růstový faktor, který podporuje proliferaci a udržování hepatocytů a podporují tím obnovu jaterní hmoty po poranění [17].

## **1.6 Jaterní progenitorové buňky**

V játrech a ve žlučových cestách se nacházejí dvě odlišné populace progenitorových buněk, LPC nacházející se v nejvzdálenějších větvích žlučových cest (Heringovy kanálky neboli intrahepatální žlučovody v periduktálních oblastech, které jsou vystlány hepatocyty a cholangiocyty) a kmenové buňky žlučových cest (BTSC), které se nachází v peribiliárních žlázkách velkých intrahepatálních a extrahepatálních žlučovodů [18]. LPC se dokáží diferenciovat na hepatocyty i cholangiocyty, pokud je dělení zralých hepatocytů nedostatečné. LPC se podílejí na regeneraci poškozené jaterní tkáně. Proliferace LPC kromě regenerace dále podmiňuje i vznik duktální reakce, která koreluje s progresivní portální fibrózou, což naznačuje vazby mezi aktivací LPC a fibrogenezí. Aktivované LPC tudíž mají důležitou roli v jaterní regeneraci a v průběhu fibrózy během jaterního poškození [18,19].

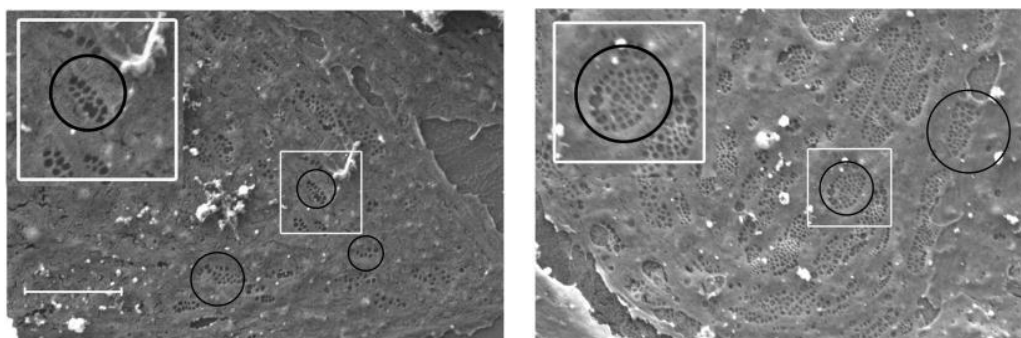
LPC jsou malé oválné buňky s lehce bazofilní cytoplazmou a světle modře zbarvenými jádry. Představují heterogenní populaci buněk, které jsou aktivovány k proliferaci při různých podmínkách jaterní patofyziologie. Během chronického poškození jater se normálně klidné LPC aktivují a expandují z periportální do pericentrální zóny jater, tím vznikají reaktivní duktuly [20]. Reaktivní duktuly, tj. duktulární reakce, znamená zvýšený počet duktulů (nejjemnější větve žlučových cest). Tato reakce představuje regenerační odpověď jater, jedná se tak o zdroj obnovy hepatocelulární tkáně během poškození či stárnutí. Ačkoli vývoj duktulární reakce a

LPC spolupracuje s regenerací a s reparační odpovědí jater, jejich následné přetrvávání nevyhnutelně vede k jaterní fibrogenezi [20,21].

## 1.7 Jaterní sinusoidální endoteliální buňky

LSEC jsou vysoce specializované endotelové buňky vystylající jaterní sinusoidy. Od ostatních cévních endotelových buněk jiných tělesných orgánů se liší morfologickým složením [22]. Jaterní sinusoidální endotel je fenestrován (obsahuje póry), tvoří síto a nemá souvislou bazální membránu. Za fyziologických podmínek LSEC fungují jako brána mezi hepatocyty a jaterními sinusoidami, zprostředkovávají tak výměnu plazmy, živin, lipidů a lipoproteinů. Tato výměna probíhá díky pórům. Póry jsou 100-150 nm velké a postrádají bazální membránu [24]. Jsou seskupeny do skupin, které jsou označovány jako síťové destičky. Jejich uspořádání se liší podle jejich umístění v jaterních lalůčcích, zatímco v periportální oblasti mají větší velikost, ale nižší množství, v centrilobulární oblasti jsou menší, ale početnější [22,25].

LSEC hrají zásadní roli v mnoha patologických poruchách jater, mezi které patří narušení metabolické regulace, zánět anebo také fibróza. Díky prostorové blízkosti mezi LSEC a HSC v jaterním prostředí udržují LSEC za fyziologických podmínek HSC v klidovém stavu. Oproti tomu při poškození jater LSEC ztrácejí póry a tím získávají bazální membránu, tento proces se nazývá kapilarizace nebo dediferenciace LSEC. Kapilarizace se spojuje s aktivací HSC, což nadále vede k rozvoji jaterní fibrózy [23,25].



**Obrázek 6: LSEC pod elektronickým mikroskopem, póry obsažené v membráně**  
Zdroj: DeLeve, 2015

## 2. Fyziologie jater

V játrech probíhá velké množství fyziologických procesů, mezi které patří detoxikace různých metabolitů a exogenních látek metabolismus makronutrientů, homeostáza lipidů, podpora imunitního systému, regulace krve, odbourávání/aktivace léčiv a glukoneogeneze. Mezi nejdůležitější funkce patří metabolismus makronutrientů, které poskytují potřebnou energii pro výše uvedené procesy [1].

Játra dostávají krev bohatou na kyslík z jaterní tepny a krev bohatou na živiny z trávicího traktu, sleziny a slinivky břišní. Tuto krev filtrují, detoxikují a dále metabolizují xenobiotika i vedlejší produkty endogenního metabolismu. Jedná se o jedno z hlavních míst syntézy bílkovin. Játra jsou také zodpovědná za produkci a vylučování žluči, která odtéká žlučovodem přímo do dvanáctníku a pomáhá při trávení lipidů [3].

### 2.1 Metabolismus glukózy

Játra hrají hlavní roli v řízení homeostázy glukózy, která je přísně regulována, aby splňovala energetické požadavky životně důležitých orgánů. Játra ukládají, syntetizují, metabolizují a uvolňují glukózu do celého organismu. Řídí různé cesty metabolismu glukózy, včetně glukoneogeneze, glykolýzy, glykogenolýzy a glykogeneze [27]. Pro správné fungování těchto procesů je nutná krátkodobá i dlouhodobá regulace enzymů zapojených do těchto drah. Změna v metabolismu glukózy pak nastává u lidí s onemocněním diabetes mellitus, nebo u lidí s obezitou. Mimo tyto dvě nejvíce běžné onemocnění se může změna v metabolismu glukózy podílet i na dalších poruchách. Glukóza poskytuje redukční ekvivalent pro syntézu mastných kyselin, prekurzory pro glykosylační reakci a ribózu-5-fosfát pro syntézu nukleotidů [28].

Sacharidy vstřebané ze střev jsou zpracovány hepatocyty. Glukóza vstupující do hepatocytů je fosforylovaná na glukózu-6-fosfát, která se účastní různých metabolických cest, včetně syntézy glykogenu, hexosaminové cesty, oxidativní cesty a pentózofosfátové cesty [28,29]. Přebytečná glukóza se v játrech využívá na syntézu mastných kyselin. Při poklesu glykémie játra uvolňují glukózu z glykogenu do systémového oběhu, nebo syntetizují glukózu z prekurzorů, jako je alanin, laktát nebo glycerol [1,28,30].

Glukóza vstupuje do hepatocytů prostřednictvím glukózových transportérů facilitovanou difuzí. Dominantním jaterním glukózovým transportérem je glukózový

transportér 2 (GLUT2) [31]. Jedná se o pasivní transportér glukózy, který umožňuje obousměrný tok glukózy do a z buňky. Vstřebávání glukózy játry není přímo ovlivněno inzulinem, ale díky kinetickým vlastnostem tohoto transportéru (nízká afinita, vysoká kapacita) je stimulováno hyperglykemií [27].

V hepatocytech je volná glukóza fosforylována izoenzymem hexokináza IV za vzniku glukóza-6-fosfátu. Hexokinázu dělíme na čtyři izoenzymy a to hexokináza I, II, III a IV také známé jako glukokináza [32]. Glukokináza působí v játrech jako dominantní izoforma a podílí se na fosforylaci 95 % glukózy. Glukóza-6-fosfát se dále přeměňuje na glykogen, glukuronát a galaktosu, nebo je oxidována na pyruvát [27].

## **2.2 Metabolismus lipidů a cholesterolu**

Lipidy jsou jedny ze základních složek biologických membrán a stavebních složek buněk. Lipidy jsou také hlavní zásobní formou energie v organismu, uplatňují se v metabolismu a jako signalizační molekuly regulující buněčnou aktivitu. Játra mají zásadní význam pro vstřebávání, regulaci krevních lipidů, syntézu a vylučování lipidů a lipoproteinů [33,34]. Jaterní systém syntézy a sekrece žluči umožňuje vstřebávání lipidů z tráveniny. Mastné kyseliny vstřebané do enterocytů vytvářejí triacylglyceroly, ty se dostávají do lymfatického proudu ve formě chylomikronů, které následně přes krevní oběh vstupují do jater jako zbytkové chylomikrony. Ze zbytků chylomikronů jsou pak v játrech extrahovány mastné kyseliny pomocí lipoproteinové lipázy. Mastné kyseliny jsou pak transportovány do hepatocytů pomocí transportních proteinů, např. transportní proteiny mastných kyselin 2, 4, 5 anebo pomocí CD36 [1]. Mastné kyseliny jsou hlavním energetickým substrátem jater, částečně jsou z nich syntetizovány ketolátky, které působí jako významný energetický substrát dalších orgánů. Ketogeneze je pro organismus zejména důležitá při extrémním hladovění či při konzumaci nízkosacharidové stravy. Uvolňování ketonů z jater dále napomáhá v zabraňování tvorby meziproduktů trikarboxylových kyselin a regulují tak redoxní stav [35]. Mastné kyseliny a glycerol jsou játry sestavovány do triglyceridů, které následně vylučují hepatocyty do krevního oběhu ve formě lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL). Z krevního oběhu se dostávají do dalších orgánů, např. do tukové tkáně kde se ukládají, nebo do kosterního svalstva, kde slouží jako zdroj energie [36].

Schopnost jater zpracovávat lipidy je rozhodující pro vstřebávání řady vitamínů rozpustných v tucích. Bez správného vstřebávání a vylučování lipidů může dojít

k systémovému nedostatku vitamínů [1]. Játra jsou také nezbytná pro udržení homeostázy cholesterolu v těle. Cholesterol se vstřebává ze střev, nebo se syntetizuje de novo v játrech. Jedná se o nezbytnou molekulu pro sestavení buněčných membrán a pro udržení jejich fluidity. Nadbytek cholesterolu ze stravy či ze syntézy de novo může vést k patologickým procesům přispívajícím k ateroskleróze, nebo kardiovaskulárním onemocněním. Játra jsou jediným orgánem, který dokáže vyloučit cholesterol z organismu žlučí a syntetizují z něj také žlučové kyseliny [33].

### **2.3 Metabolismus bílkovin a aminokyselin**

Játra jsou orgán syntetizující řadu plazmatických bílkovin, jsou zodpovědné přibližně za 85-90 % objemu cirkulujících bílkovin. Syntéza a odbourávání bílkovin jsou klíčové pro všechny buněčné a orgánové funkce. Mezi nejhojnější vylučované bílkoviny patří albumin, který se v průměru podílí na 55 % celkového objemu plazmatických bílkovin. Albumin je nezbytný pro udržení objemu krve a jedná se o transportní bílkovinu, uplatňující se např. při transportu lipofilních látek a hormonů. Játra dále vylučují proteiny akutní fáze, růstové faktory a řadu dalších peptidů, podílejících se na systémové regulaci [1,36].

Játra mají vysokou schopnost rozkládat bílkoviny a metabolizovat aminokyseliny. Za likvidaci dusíkatých metabolitů, dokáže metabolismus aminokyselin poskytovat hepatocytům energii. Jedním z těchto mechanismů je jaterní cyklus močoviny, který likviduje amoniak [34]. Uhlíkový skelet některých aminokyselin se může začlenit do cyklu trikarboxylových kyselin a slouží tak jako glukoneogenní substrát. To umožňuje přeměnu aminokyselin z tkání, např. kosterního svalu a střeva, na glukózu. Glukoneogeneze je nezbytná pro regulaci hladiny glukózy při hladovění, což je nezbytně důležité pro tkáně na glukóze závislé [32,36].

### 3. Cirhóza jater

Cirhóza jater je finální formou patologických stavů jater, vzniká dlouhým klinickým průběhem všech chronických onemocnění jater (CLD) [40]. Jedná se o difúzní proces charakterizovaný fibrózou tkáně a přeměnou normální jaterní stavby na strukturálně abnormální uzly. Nejčasnějším a nejdůležitějším důsledkem cirhózy je portální hypertenze, která je také základem většiny klinických komplikací tohoto onemocnění [46].

Portální hypertenze je důsledkem zvýšené intrahepatální rezistence v kombinaci se zvýšeným průtokem portální a jaterní arteriální krve. Fibrotické a angio-architektonické modifikace jaterní tkáně vedou ke zvýšení intrahepatální rezistence. Intrahepatální rezistence a stupeň portální hypertenze na sobě vysoce závisí. Hodnota tlakového gradientu mezi tlakem v jaterních žilách a tlakem portálním (HVPG) nám udává bod ve kterém dochází k rozdělení cirhózy na kompenzovanou a dekompenzovanou jaterní cirhózou. Pokud je hodnota HVPG vyšší jak 10-12mm Hg (fyziologická hodnota < 5 mm Hg), dochází k přechodu na dekompenzovanou cirhózu [41]. HVPG > 10-12 mm Hg představuje kritickou hranici, po jejímž překročení se chronické onemocnění jater stává systémovým onemocněním s postižením dalších orgánů a systémů [47]. Postupné selhání základní funkce jater, to je detoxikace škodlivých látek přijatých z cirkulace, zejména bakteriálních koncových produktů, je zodpovědné za nastolení systémového prozánětlivého stavu, který dále urychluje progresi onemocnění. Jaterní cirhóza se vyznačuje neustálým podnětem k regeneraci hepatocytů v prostředí s chronickým zánětem a fibrózou tkáně, což představuje ideální podmínky ke vzniku hepatocelulárního karcinomu (HCC) [48]. HCC je jedním z nejčastějších klinických komplikací vedoucích k úmrtí pacienta i přes výrazně zlepšení v léčbě za posledních 20 let [46,38].

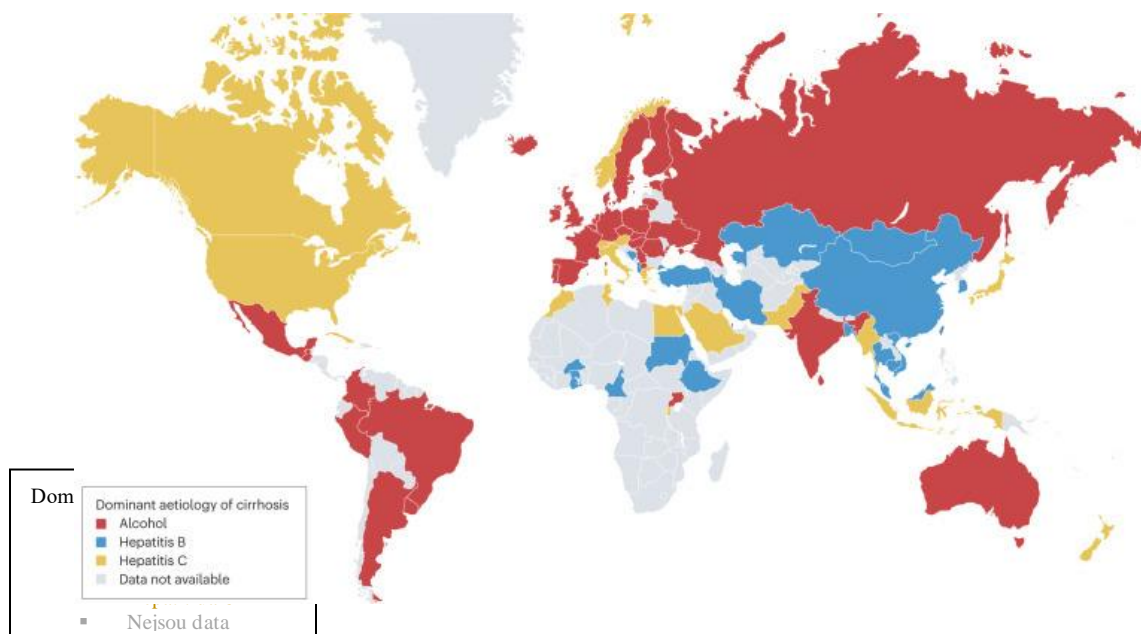
#### 3.1 Etiologie jaterní cirhózy

Etiologie cirhózy se geograficky liší. Zatímco v západních zemích mezi nejčastější příčiny patří alkoholismus, chronická infekce virem hepatitidy C (HCV) a nealkoholické ztukovatění jater (NAFLD), v asijsko-pacifické oblasti mezi hlavní příčiny patří hepatitida B (HBV) [37]. Jaterní cirhóza má mnoho dalších příčin, mezi které patří i dědičná onemocnění, jako je hemochromatóza, Wilsonova choroba, primární biliární cirhóza, primární sklerotizující cholangitida a autoimunitní hepatitida [38,48].

V posledních letech se však NAFLD stala jednou z hlavních příčin vzniku chronického onemocnění jater v západních zemích, např. ve Spojených státech Amerických, kde přibližně 30 % celkové populace trpí cirhózou jater vzniklou na pozadí NAFLD [51]. Jedná se tak o významnou příčinu chronického onemocnění jater [39].

Cirhóza jater může vést k HCC a jaterní dekompenzaci, včetně ascitu, krvácení z varixů a jaterní encefalopatii. V roce 2019 byla cirhóza jater spojena s 2,4 % celosvětových úmrtí, jedná se tak o významnou příčinu úmrtí na celém světě [37]. Díky zvyšující se proočkovatelnosti a lepší dostupnosti k účinným antivirotikům proti HBV, se celosvětová věková standardizovaná úmrtnost (ASDR) na cirhózu způsobenou HBV výrazně snížila. Podobně tomu je i od roku 2015 kdy bezpečná a účinná přímo působící antivirotika (DAA) přinesla revoluci v léčbě infekce HCV [49].

Společně s NAFLD patří mezi hlavní příčiny vzniku cirhózy jater i nadměrná konzumace alkoholu [37]. V tomto ohledu se nadměrná konzumace alkoholu definuje jako konzumace více jak 40 g čistého alkoholu denně po delší dobu [39]. Zpráva Světové zdravotnické organizace (WHO) o globálním stavu konzumovaného alkoholu nám ukazuje, že v současné době konzumuje pravidelně alkohol přibližně 2,3 miliard lidí. Celosvětová spotřeba alkoholu na obyvatele se od roku 1990 do roku 2017 zvýšila a předpokládá se, že se konzumace bude nadále zvyšovat. V roce 2016 bylo zaznamenáno 3 milióny úmrtí a 132,6 milióny lidí utrpělo vážné zdravotní důsledky ve spojitosti s konzumací alkoholu [50].



**Obrázek 7: Etiologie jaterní cirhózy**

Zdroj: Daniel Q. Huang, 2023



### 3.2 Patogeneze jaterní cirhózy

Cirhóza je způsobena dlouhodobým chronickým poškozením jaterního parenchymu, trvalou aktivací zánětlivé odpovědi, trvalou aktivací jaterní fibrogenese a reparace. Jedná se o poslední stádium poškození jater, které předchází zánět a jaterní fibróza [40].

Cirhóza je difúzní proces charakterizovaný fibrózou tkáně a přeměnou normální jaterní struktury na strukturálně abnormální uzly. Hlavní morfologické změny mohou být difúzní fibróza, změněná lobulární architektura, regenerační uzly a vytvoření intrahepatálních cévních zkratů mezi portální žílou, jaterní tepnou a jaterní žílou. Cévní zkraty jsou lokalizovány topografií vaskularizovaných fibrózních sept, představují tak základní rys jaterní cirhózy [41]. Další významnou charakteristikou je kapilarizace sinusoid a perisinusoidální fibróza, cévní trombóza a obliterující léze v portálních traktech a jaterních žilách, nedostatečná perfuze lobulárního parenchymu a následná tkáňová hypoxie. Progresivní fibróza a cirhóza následně způsobuje snížení metabolické a syntetické funkce jater. Následkem je jak vzestup bilirubinu, snížení produkce srážecích faktorů a trombopoetinu, tak i sekvestrace slezinných destiček ze sleziny, zvýšení portálního tlaku a vzniku ascitu a jícnových varixů [40,42,44].

I přes multifaktoriální příčiny vzniku cirhózy, existují některé patologické charakteristiky, které jsou společné všem případům cirhózy [42]. Mezi tyto příčiny patří degenerace a nekróza hepatocytů a nahrazení jaterního parenchymu fibrotickou tkání. Fibróza je klíčovým patologickým procesem předcházející vznik všech chronických onemocnění přecházejících do jaterní cirhózy [43].

Jaterní fibróza je dynamický, vysoce integrovaný molekulární, buněčný a tkáňový proces, který je zodpovědný za nadměrné hromadění složek extracelulární matrix (ECM) a kolagenu [52]. Tento proces je udržován aktivací jaterních myofibroblastů a heterogenní populace proliferativních, migrujících a profibrogenních buněk, které rovněž odpovídají za zánětlivou, imunitní odpověď a angiogenezi [53]. I když fibrogenese a fibróza mohou představovat pokus o zamezení následků chronického poškození jater pomocí tzv. reakce chronického hojení ran, představují klíčové rysy progresu směrem k jaterní cirhóze a následnému selhání jater. Fibrogenese se dále spojuje s přetrvávající patologickou angiogenezí, která přispívá k expanzi tkáňové fibrózy [40].

Hlavním znakem fibrózy je nadměrná produkce ECM, která je produkována fibrogenními myofibroblasty. Myofibroblasty se ve zdravé tkáni objevují pouze zřídka, během hojení ran se aktivují pouze k produkci ECM a vytvoření jizvy. Myofibroblasty se

diferencují z mnoha buněk, např. epiteliálních buněk, mezenchymálních stromálních buněk, fibrocytů, mezoteliálních buněk, HSC a portálních fibroblastů. Mezi hlavní prekurzory myofibroblastů se však řadí HSC [52,53].

### **3.2.1 Role buněk v patogenezi fibrózy a cirhózy**

#### **3.2.1.1 Hvězdicovité buňky**

Aktivované HSC jsou primárním zdrojem ECM, přispívají tak k jaterní fibróze. V normálních játrech se nacházejí v Disseho prostoru a jejich hlavní funkcí je ukládání retinoidů a vitamínu A [54]. Při vícenásobném vystavení zánětlivým cytokinům, např. růstovému faktoru z krevních destiček (PDGF), transformujícího růstového faktoru  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), tumor nekrotizujícího faktoru  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) a interleukinu 1 (IL-1), dochází k přechodu HSC z klidového stavu do aktivovaného stavu. Další způsob aktivace HSC může být nedostatek vitamínu A (retinolu), kde dále probíhá transformace HSC na myofibroblasty. Zánětlivé cytokiny jsou uvolňovány poškozenými hepatocyty, nebo imunitními buňkami [55].

Aktivace HSC je zásadní událostí při iniciaci a progresi jaterní fibrózy a významně přispívá k ukládání kolagenu. Aktivace se charakterizuje proliferací a migrací buněk, ztrátou retinoidní kapénky, kontrakcí buněk po přeměně na myofibroblasty a tvorbou nadměrného množství kolagenu a ECM. Tyto charakteristiky následně vedou k jaterní fibróze [56]. Při transdiferenciaci HSC se postupně ztrácí jedinečný rys klidových HSC, a to schopnost ukládání vitamínu A v cytoplazmatických kapénkách. Dále se aktivací vylučuje z buněk Endotelin-1 (ET-1), který patří mezi silné vazokonstriktory. ET-1 podporuje buněčnou proliferaci, fibrogenezi a kontrakci, které souvisí s portální hypertenzí u cirhózy [54,45].

Fibrotická onemocnění jater jsou doprovázena chronickým poškozením parenchymových epiteliálních buněk (hepatocytů, cholangiocytů). Podle původu nemoci, tj. virová infekce, metabolické poruchy, autoimunitní onemocnění, jaterní toxiny a jiná, se spustí různé reakce buněčné smrti, např. apoptóza, nekróza, autofagická buněčná smrt, nekroptóza [57].

#### **3.2.1.2 LSEC**

Jak už bylo zmíněno výše LSEC obsahují póry na jejich povrchu. Póry fungují jako dynamický filtr, který usnadňuje výměnu tekutin, rozpuštěných látek a částic mezi krví a parenchymovými buňkami [58]. Chronické nadužívání alkoholu může vést ke ztrátě či snížení počtu pórů v endotelu. Kapilarizací jaterního endotelu dochází pomocí změny metabolismu retinolu k iniciaci perisinusoidální fibrózy [59]. Kapilarizace vede k poruše výměny substrátů

a je tak považována za hlavní faktor přispívající k dysfunkci u jaterní cirhózy. Naopak diferencované LSEC mohou pomocí produkce oxidu dusnatého podporovat návrat aktivovaných HSC do klidového stavu a tím urychlit regresi a zabránit progresi fibrózy [22,23,24].

### **3.2.1.3 Kupfferovy buňky**

Kupfferovy buňky se podílejí na patogenezi různých jaterních onemocnění, včetně jaterní fibrózy a cirhózy. Mohou být aktivovány mnoha škodlivými faktory, např. virová infekce, alkohol, nevyvážená strava s vysokým obsahem tuku a nadměrným ukládáním železa [60].

Alkohol dokáže indukovat cirkulující hladinu gramnegativního bakteriálního lipopolysacharidu, který je silným aktivátorem Kupfferových buněk. Aktivované Kupfferovy buňky se podílejí na aktivaci HSC. Slouží jako antigen-prezentující buňky během virové infekce a ničí hepatocyty pomocí produkce škodlivých rozpustných mediátorů [61]. Aktivaci HSC Kupfferovými buňkami může usnadnit genetická hemochromatóza, která přetíží Kupfferovy buňky železem a dochází tak k indukci exprese mezibuněčné adhezní molekuly (ICAM-1) na hepatocytech. Tento proces napomáhá v ukládání kolagenu v jaterní tkáni. Aktivované Kupfferovy buňky vylučují gelatinázu, která spouští fenotypovou změnu HSC degradací kolagenu IV typu [62].

Kupfferovy buňky pohlcují apoptotická tělíska a produkují ligandy Fas a TNF- $\alpha$ , známé také jako ligandy smrti, čímž podporují tvorbu zánětu a fibrogenese. Kromě toho Kupfferovy buňky aktivované  $\beta$ -glukany uvolňují tromboxan A2, který zvyšuje portální tlak v normálních a fibrotických játrech [61,87].

### **3.2.1.4 Hepatocyty**

Jedná se o primární buňky jaterního parenchymu, které hrají složitou roli při fibróze a cirhóze jater. Hepatocyty jsou cílem většiny hepatotoxických látek, včetně žlučových kyselin, metabolitů alkoholu a virů hepatitidy [11]. Chronická jaterní onemocnění mohou podporovat apoptózu hepatocytů, či mohou vyvolávat jejich kompenzační regeneraci. Poškozené hepatocyty poté uvolňují reaktivní formy kyslíku a fibrogenní mediátory, aktivují HSC a stimulují fibrogenní působení myofibroblastů [40].

Při poškození jater běžně dochází k apoptóze hepatocytů, která přispívá k zánětu tkáně, fibrogenezi a rozvoji cirhózy. Hepatocyty jsou hlavním zdrojem matrixových

metaloproteináz (MMP-2, MMP-3 a MMP-13) a tkáňových inhibitorů matrixových metaloproteináz (TIMP-1 a TIMP-2), všechny se podílejí na patogenezi jaterní cirhózy [63]. V posledním fibrotickém stádiu neboli cirhóze se hypoxické hepatocyty stávají dominantním zdrojem TGF- $\beta$ 1, což dále zhoršuje jaterní fibrogenези [40].

### **3.2.2 Role cytokinů v patogenezi cirhózy jater**

Cirhóza jater je řízena komplexní sítí signálních drah regulovaných pomocí cytokinů, které regulují fibrogenези a aktivaci HSC [40].

#### **3.2.2.1 Růstový faktor krevních destiček**

PDGF je ze všech polypeptidových růstových faktorů nejsilnějším mitogenem HSC. Mitogen PDGF dělíme na čtyři typy, PDGF-A, -B, -C a -D. PDGF a jeho receptory se syntetizují a uvolňují v Kupfferových buňkách. Jeho aktivita a jeho množství se zvyšuje se stupněm jaterní fibrózy [64]. Syntézu ovlivňuje řada faktorů, jako jsou viry, chemické látky nebo mechanické poškození hepatocytů. Po vazbě na specifický receptor se nacházejí na membráně HSC. PDGF aktivuje příslušné signální molekuly a transkripční faktory, které vedou k aktivaci jeho cílových genů a HSC. Studie prokázala, že PDGF zvyšuje expresi MMP-2, MMP-9 a tkáňového inhibitoru metaloproteináz-1 (TIMP-1) a inhibuje aktivitu kolagenázy, díky čemuž snižuje degradaci ECM [64,65,66].

#### **3.2.2.2 TGF- $\beta$**

TGF- $\beta$  je nejsilnějším známým induktorem fibrogenези u jaterní fibrózy. TGF- $\beta$  je v játrech syntetizován především HSC/myofibroblasty, Kupfferovými buňkami, LSEC a hepatocyty. Bylo identifikováno 6 druhů TGF- $\beta$  a mezi nimi hraje TGF- $\beta$ 1 klíčovou roli v iniciaci a udržování jaterní fibrózy [85]. Hladina uvolňování TGF- $\beta$ 1 je zvýšená při fibróze a dosahuje svého maxima při jaterní cirhóze. Pro-fibrogenní účinek TGF- $\beta$ 1 je komplikovaný a zahrnuje více aspektů mezi které patří stimulace aktivace HSC [67,68]. Autokrinní smyčka TGF- $\beta$ 1 v aktivovaných HSC je tedy důležitou pozitivní zpětnou vazbou pro rozvoj jaterní fibrózy. TGF- $\beta$ 1 indukuje expresi genů produkujících matrix a inhibuje degradaci ECM snížením exprese MMP a podporou TIMP-1, což vede k nadměrnému ukládání kolagenních vláken a podporuje tak rozvoj jaterní fibrózy. TGF- $\beta$ 1 dále inhibuje syntézu DNA a indukuje apoptózu hepatocytů. Apoptóza indikována pomocí TGF- $\beta$ 1 je zodpovědná za úbytek a zmenšení velikosti jaterní tkáně, které jsou pozorovány u cirhózy jater [40,62].

### 3.2.2.3 TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$  je produkován především monocyty, makrofágy, HSC a Kupfferovými buňkami. Zatímco má TNF- $\alpha$  v těchto buňkách cytotoxické a prozánětlivé účinky, v procesech jaterní fibrózy hraje TNF- $\alpha$  důležitou roli při aktivaci HSC a při syntéze ECM. TNF- $\alpha$  může snížit spontánní apoptózu aktivovaných HSC tím, že reguluje antiapoptotické faktory NF- $\kappa$ B, Bcl-XL a p21WAF1, stejně jako snižuje proapoptotický faktor p53 [69]. Jak ale ukazují studie, účinky TNF- $\alpha$  na HSC a fibrózu jsou komplikované a paradoxní. Studie prokázaly, že TNF- $\alpha$  může u HSC snižovat, ale i indukovat apoptózu [69,70].

### 3.2.2.4 Interferony

Interferony (IFN) patří do skupiny rozpustných extracelulárních signálních molekul a mají antivirové účinky. Zatímco IFN- $\alpha$  a IFN- $\beta$  jsou syntetizovány leukocyty při reakci na virovou infekci, IFN- $\gamma$  je vylučován T lymfocyty po stimulaci různými antigeny a mitogeny [71].

IFN se používají při léčbě pacientů trpících jaterní fibrózou způsobenou virovým onemocněním. I když při léčbě nedochází k eradikaci viru, dochází k regresi fibrózy, což nám naznačuje, že IFN sám o sobě má antifibrotickou aktivitu prostřednictvím spuštění apoptózy HSC [72].

IFN- $\beta$  inaktivuje HSC a snižuje tak produkci kolagenu prostřednictvím inhibice cest TGF- $\beta$  a PDGF. Obdobně tomu je u IFN- $\gamma$ , který snižuje množství ukládání ECM pomocí inhibice aktivace HSC. Léčba fibrózy pomocí IFN- $\gamma$  vedla ke snížení produkce a ukládání kolagenu, lamininu, fibronektinu a prokolagenu typu I v játrech [71]. Léčebný účinek IFN na fibrózu však není konzistentní, provedené studie prokázaly, že IFN- $\alpha$  a IFN- $\gamma$  mohou mít opačné účinky na apoptózu v HSC. Zatímco IFN- $\alpha$  vyvolává antiapoptotický účinek na aktivované HSC, IFN- $\gamma$  vyvolává proapoptotický účinek pomocí snižování heat shock proteinu 70 [40,73].

### 3.2.2.5 Interleukiny

Jedná se o skupinu cytokinů, které jsou produkovány jak leukocyty, tak i širokou škálou neleukocytárních buněk, např. makrofágy nebo různými endotelovými buňkami. IL jsou hlavní složkou imunitní odpovědi při zánětu a jaterní fibrogenezi. IL dále dělíme na profibrogenní a antifibrogenní [45].

Profibrogenní IL se účastní reakcí podporující tvorbu fibrózy v tkáni jater. Při poškození jaterní tkáně začínají Kupfferovy buňky a LSEC rychle produkovat IL. Mezi tyto IL patří IL-1, který může přímo aktivovat HSC a stimulovat je tak k produkci MMP-9, MMP-13 a TIMP-1, které napomáhají fibrogenezi jater [74]. Antagonisté receptoru IL-1 tak chrání játra před rozvojem fibrózy v reakci na dimethylnitrosamin a blokují signalizaci IL-1. Touto blokádou dokáže výrazně oslabit alkoholem indukovaný zánět jater a steatózu [45].

Dalším profibrotickým cytokinem je IL-17, jehož exprese se zvyšuje se stupněm jaterní fibrózy. IL-17 se tedy podílí na progresi a chronicitě onemocnění [76]. Dokazuje přítomnost jaterní fibrózy prostřednictvím mnoha mechanismů, včetně upregulace TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 a kolagenu, a podpory myofibroblastické změny HSC [75,45].

Antifibrogenní IL nám snižují prozánětlivou reakci. Mezi ně patří IL-10, který má modulační účinek na jaterní fibrogenezi [45]. Může mít terapeutický potenciál pro pacienty s jaterní fibrózou související s HCV, kteří nereagují na léčbu založenou na IFN. IL-10 má antifibrotické účinky založené na inhibici aktivity HSC [76].

### **3.2.3 Akutní chronické selhání jater na chronickém podkladě**

Cirhóza často začíná asymptomatickým stadiem, tzv. kompenzovanou cirhózou, toto stádium může trvat i několik let, než přejde do pokročilé, dekompenzované cirhózy. Dekompenzovaná cirhóza je definována jako akutní zhoršení jaterních funkcí u pacienta s jaterní cirhózou, která zahrnuje i nový výskyt portální hypertenze, ascitu, krvácení z varixů, jaterní encefalopatie a žloutenky [78].

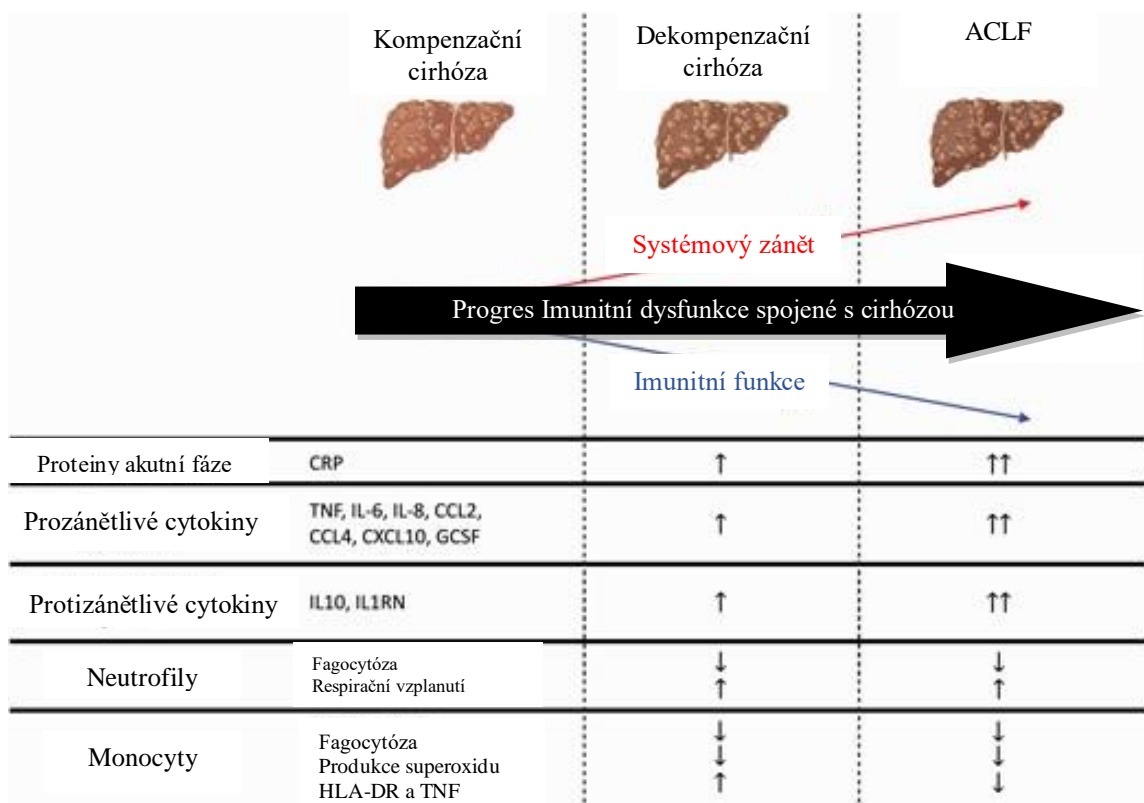
Bakteriální infekce nebo aktivní alkoholismus, mohou ohrozit jaterní homeostázu a vyvolat tak život ohrožující syndrom zvaný akutní selhání jater na chronickém podkladě (ACLF) [79]. ACLF je závažný syndrom akutně dekompenzované cirhózy a je charakterizován dysfunkcí orgánových systémů a selháním jednoho nebo více hlavních orgánů, např. jater, ledvin, mozku, dýchacího systému a oběhového systému. Orgánové selhání je znak, který odlišuje dekompenzovanou cirhózu bez ACLF od dekompenzované cirhózy s ACLF [78,79].

Cirhóza a ACLF jsou spojeny s těžkým systémovým zánětem, se zvýšenými zánětlivými cytokiny, oxidačním stresem, markery aktivovaných neutrofilů a makrofágů v krvi a játrech. Zánětlivé markery mohou mít prediktivní význam [80]. Pomocí krevního obrazu můžeme předpovědět rozvoj, progresi a mortalitu ACLF. Stejný poměr neutrofilů a lymfocytů nám

předpovídá krátkodobou mortalitu. Prokalcitonin a C-reaktivní protein (CRP) nám předpovídají infekci a krátkodobou mortalitu u pacientů s dekompenzovanou cirhózou [81].

Přestože u jaterní cirhózy dochází k systémovému zánětu, můžeme u ní často pozorovat klinický stav nazvaný imunitní paralýza. Tento stav nám vyjadřuje měřítko imunitní dysfunkce spojené s cirhózou. Intenzita imunitní dysfunkce nám koreluje se závažností jaterní insuficience, bakteriální translokací a orgánovým selháním [78,81].

Při přechodu z kompenzovaného stadia do dekompenzovaného stadia ACLF se zhoršuje systémový zánět a s cirhózou spojená imunitní dysfunkce. Zvyšuje se produkce jak zánětlivých cytokinů, jako jsou TNF, IL-6, faktor stimulující kolonie granulocytů a další, tak se zvyšuje produkce i několika protizánětlivých cytokinů, včetně IL-10 a antagonisty receptoru IL-1 [78].



**Obrázek 8: Progres imunitní dysfunkce spojené s cirhózou**  
Zdroj: Elda Hasa, 2022

### 3.3 Diagnóza

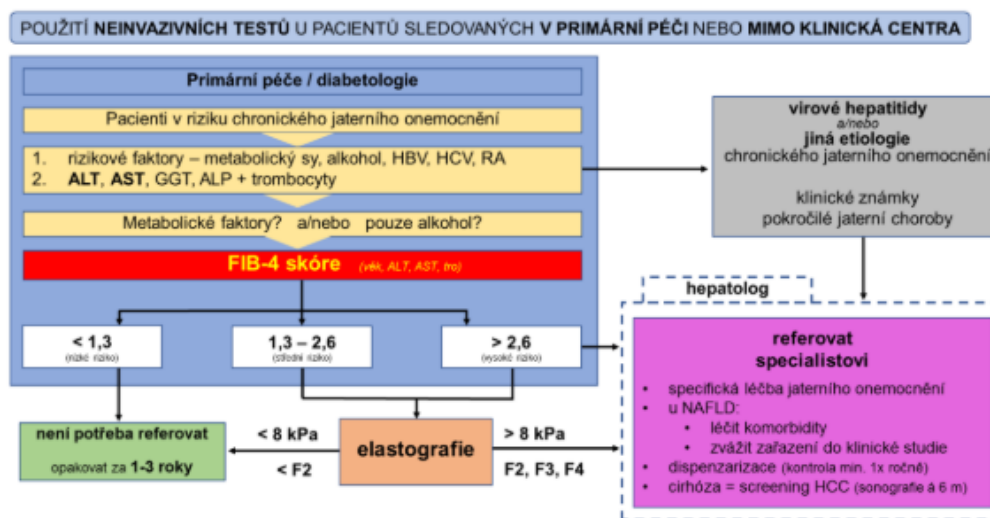
Přesné posouzení cirhózy a předcházejícího stadia intrahepatální fibrózy je častým diagnostickým problémem. Biochemické analýzy a klinické příznaky jsou orientační, ale nikoli diagnostické pro určení stupně fibrózy, nebo vývoje cirhózy. Jedna z hlavních

diagnostik pro určení fibrózy, je biopsie jater. Jedná se však o invazivní postup náchylný k chybě při odběru vzorků a může být spojen s mortalitou a morbiditou [46].

V současné době se používají neinvazivní metody měření fibrózy, a to včetně hodnocení panelů profibrogenních sérových markerů. Mezi další techniky diagnostiky patří ultrazvuk jater, počítačová tomografie nebo magnetická rezonance [82]. Tyto techniky mohou poskytnout ukazatele cirhózy, ale jejich interpretace postrádá citlivost pro přesné stanovení stadia pokročilého onemocnění. Zobrazovací techniky jsou více užitečné pro zobrazení ukazatelů zhoršující se funkce jater v důsledku cirhózy, např. ascitu nebo rozvoje HCC [46].

Mezi další neinvazivní metody měření jaterní fibrózy je měření tuhosti jater pomocí tranzientní elastografie (TE) [83]. TE je dobře ověřená metoda s vysokou diagnostickou a prognostickou přesností. Tato metoda je však omezena cenou a dostupností, což odůvodňuje potřebu metody založené na krvi, která by se dala používat v primární péči [82].

V evropských zemích se jako levné testy první volby v primární péči používají jednoduché krevní algoritmy, jako je index fibrózy-4 (FIB-4) a skóre fibrózy NAFLD (NFS). Tyto testy však omezuje jejich značný počet falešně pozitivních a falešně negativních výsledků. Mezi nejspolehlivější testy patří komerčně dostupný test rozšířené jaterní fibrózy (ELF) [84].



Obrázek 9: Výpočet FIB-4 skóre

Zdroj: Šmíd, 2023

Výpočet FIB-4 závisí na věku pacienta, změřených hodnot enzymu alkalická fosfatáza (ALP), enzymu aspartátaminotransferáza (AST) a počtu trombocytů. Výsledky výpočtu se dělí na tři kategorie nízké (<1,30), střední (1,30 – 2,67) a vysoké (2,67<) riziko fibrózy [84].



### 3.4 Léčba

Možnosti léčby cirhózy jsou omezené. Ve všech případech je nejlepší léčbou minimalizace či úplné vyloučení původce [46].

S příchodem antivirové léčby došlo k výraznému zlepšení v léčbě cirhózy. Antivirová léčba dokáže kontrolovat nebo zničit virovou hepatitidu B a C, a tudíž dokáže zamezit vzniku jaterní cirhózy. Tato léčba však není účinná ve všech případech [46].

U metabolického původu onemocnění jater může změna životního stylu vyvolat regresi fibrózy jater. Spontánní vymizení po odstranění, nebo léčbě spouštěče onemocnění probíhá pomalu a nemusí zabránit životu ohrožujícím zdravotním komplikacím. Pro léčbu je třeba zaujmout antifibrotickou strategii a terapii patologií jaterní cirhózy [53].

V současné době je jediným léčebným způsobem transplantace jater. Tento zákrok zlepšuje přežití i kvalitu života. U pacientů s cirhózou vyvolanou HCV však dochází po transplantaci k opětovnému vyvolání virové infekce, a tudíž dochází k časté progresi zpět do cirhózy [53]. K opětovnému onemocnění cirhózou dochází kvůli autoimunitní hepatitidě, NAFLD, nebo kvůli chronické rejekci. U opakovaného onemocnění HCV dochází k rychlejšímu postupu fibrózy, než tomu bylo před transplantací [86].

## ZÁVĚR

Tato práce je zaměřená na problematiku spojenou s chronickým onemocněním jater. V první části se věnuje jednotlivým buněčným typům v játrech, jmenovitě hepatocytům, hvězdicovým buňkám, Kupfferovým buňkám, jaterním sinusoidálním endotelovým buňkám, cholangiocytyům a jaterním progenitorovým buňkám.

Další součástí je shrnutí fyziologických funkcí jater. Mezi hlavní funkce patří funkce metabolické, detoxikační, imunitní, sekreční a syntetické. V druhé části se zabývá metabolismem glukózy, metabolismem lipidů a cholesterolu a metabolismem bílkovin a aminokyselin.

Cirhóza jater je a dále bude jedno z významných celosvětových onemocnění. Jedná se o onemocnění vznikající působením různých faktorů, například virovou hepatitidou B a C, chronickými nemocemi a alkoholismem. Nadměrné užívání alkoholu patří mezi významné faktory vzniku cirhózy.

Léčba tohoto onemocnění je však v současné době omezena. Největší přínos má kompletní odstranění příčiny vzniku cirhózy a změna životního stylu. Jedná se o zdlouhavý a náročný proces, který i tak může vyústit v život ohrožující onemocnění jater. Chirurgicky se cirhóza řeší transplantací jater.

## POUŽITÁ LITERATURA

1. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. Online. *Current Biology*. 2017, roč. 2017, č. 27, s. 10. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.09.019>. [cit. 2024-03-15].
2. Krishna M. Microscopic anatomy of the liver. Online. *Clinical Liver Disease*. 2013, č. 4, s. 4. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/cld.147>. [cit. 2024-03-15].
3. Sun L, Hui L. Progress in human liver organoids. Online. *Journal of Molecular Cell Biology*. 2020, roč. 12, č. 8, s. 11. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa013>. [cit. 2024-03-15].
4. Kietzmann T. Metabolic zonation of the liver: The oxygen gradient revisited. Online. *Redox Biology*. 2017, č. 11, s. 9. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.01.012>. [cit. 2024-03-15].
5. Thompson WL, Takebe T. Human liver model systems in a dish. Online. *Development, Growth & Differentiation*. 2021, roč. 63, č. 1, s. 12. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/dgd.12708>. [cit. 2024-03-15].
6. Gong J, Tu W, Liu J, Tian D. Hepatocytes: A key role in liver inflammation. Online. *Frontiers in Immunology*. 2023, roč. 13, č. 23, s. 9. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1083780>. [cit. 2024-05-07].
7. Banales JM, Huebert RC, Karlsen T, et al. Cholangiocyte pathobiology. Online. *Nature reviews. Gastroenterology & Hepatology*. 2019, roč. 16, č. 5, s. 31. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0125-y>. [cit. 2024-04-20].
8. Higashi T, Friedman SL, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. Online. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2017, č. 121, s. 16. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.05.007>. [cit. 2024-04-20].
9. Kamm DR, McCommis KS. Hepatic stellate cells in physiology and pathology. Online. *The Journal of Physiology*. 2022, roč. 600, č. 8, s. 13. Dostupné z: <https://doi.org/10.1113/JP281061>. [cit. 2024-04-20].
10. Kordes C, Bock HH, Reichert D, May P, Häussinger D. Hepatic stellate cells: current state and open questions. Online. *Biological chemistry*. 2021, roč. 402, č. 9, s. 12. Dostupné z: <https://doi.org/10.1515/hsz-2021-0180>. [cit. 2024-04-20].
11. Jiang Y, Que W, Zhu P, Li XK. The Role of Diverse Liver Cells in Liver Transplantation Tolerance. Online. *Frontiers in Immunology*. 2020, roč. 11, s. 16. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01203>. [cit. 2024-04-20].
12. Norifumi Kawada, Maurizio Parola. Interactions of Stellate Cells with Other Non-Parenchymal Cells. Online. *Stellate Cells in Health and Disease*. 2015, roč. 1, s. 13. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800134-9.00012-9>. [cit. 2024-04-21].
13. Lei Pei, Ranran Li, Xiaofeng Wang, Dan Xu, Fangchen Gong, et. al. MSCs-derived extracellular vesicles alleviate sepsis-associated liver dysfunction by inhibiting macrophage glycolysis-mediated inflammatory response. Online. *International Immunopharmacology*. 2024, roč. 128, s. 11. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.111575>. [cit. 2024-05-07].
14. Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. Online. *Liver INTERNATIONAL*. 2006, roč. 26, č. 10, s. 12. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2006.01342.x>. [cit. 2024-05-07].
15. Chen Y, Liu Z, Liang S, Luan X, Long F, et. al. Role of Kupffer cells in the induction of tolerance of orthotopic liver transplantation in rats. Online. *Liver Transplantation*. 2008, roč. 14, č. 6, s. 14. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/lt.21450>. [cit. 2024-05-07].

16. Gaudio E, Franchitto A, Pannarale L, Carpino G, Alpini G, et al. Cholangiocytes and blood supply. Online. *World Journal of Gastroenterology*. 2006, roč. 12, č. 22, s. 7. Dostupné z: <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i22.3546>. [cit. 2024-05-07].
17. Reynaert H, Thompson MG, Thomas T, Geerts A. Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension. Online. *Gut*. 2002, roč. 50, č. 4, s. 11. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/gut.50.4.571>. [cit. 2024-05-07].
18. Miyajima A, Tanaka M, Itoh T. Stem/progenitor cells in liver development, homeostasis, regeneration, and reprogramming. Online. *Cell Stem Cell*. 2014, roč. 14, č. 5, s. 14. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.04.010>. [cit. 2024-05-07].
19. Chen J, Chen L, Zern MA, et al. The diversity and plasticity of adult hepatic progenitor cells and their niche. Online. *Liver International*. 2017, roč. 37, č. 9, s. 11. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/liv.13377>. [cit. 2024-05-07].
20. Kaur S, Siddiqui H, Bhat MH. Hepatic Progenitor Cells in Action: Liver Regeneration or Fibrosis? Online. *The American journal of pathology*. 2015, roč. 185, č. 9, s. 9. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.06.004>. [cit. 2024-05-07].
21. Yanze Yin, Defu Kong, Kang He, Qiang Xia. Regeneration and activation of liver progenitor cells in liver cirrhosis. Online. *Genes & Diseases*. 2021, roč. 8, č. 5, s. 6. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.07.016>. [cit. 2024-05-07].
22. Yanze Yin, Defu Kong, Kang He, Qiang Xia. Liver sinusoidal endothelial cell expressed vascular cell adhesion molecule 1 promotes liver fibrosis. Online. *Frontiers in Immunology*. 2022, roč. 13, s. 15. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.983255>. [cit. 2024-05-07].
23. Xu M, Wang X, Zou Y, Zhong Y. Key role of liver sinusoidal endothelial cells in liver fibrosis. Online. *BioScience Trends*. 2017, roč. 11, č. 2, s. 6. Dostupné z: <https://doi.org/10.5582/bst.2017.01007>. [cit. 2024-05-07].
24. DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis. Online. *Hepatology*. 2015, roč. 61, č. 5, s. 7. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/hep.27376>. [cit. 2024-05-07].
25. Xie G, Wang L, Wang X, Wang L, DeLeve LD. Isolation of periportal, midlobular, and centrilobular rat liver sinusoidal endothelial cells enables study of zoned drug toxicity. Online. *American Journal of physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2010, roč. 299, č. 5, s. 7. Dostupné z: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00302.2010>. [cit. 2024-05-07].
26. Russell C. Cattley, James A. Popp. *Handbook of Toxicologic Pathology*. Online. 2nd ed. Academic Press, 2002. ISBN 978-0-12-330215-1. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-330215-1.X5000-5>. [cit. 2024-04-22].
27. Adeva-Andany MM, Pérez-Felpete N, Fernández-Fernández C, Donapetry-García C, Pazos-García C. Liver glucose metabolism in humans. Online. *Bioscience reports*. 2016, roč. 36, č. 6, s. 15. Dostupné z: <https://doi.org/10.1042/BSR20160385>. [cit. 2024-05-07].
28. Han HS, Kang G, Kim JS, Choi BH, Koo SH. Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective. Online. *Experimental & Molecular Medicine*. 2016, roč. 48, č. 3, s. 10. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/emm.2015.122>. [cit. 2024-05-07].
29. Nordlie RC, Foster JD, Lange AJ. Regulation of glucose production by the liver. Online. *Annual Review of Nutrition*. 1999, roč. 19, s. 8. Dostupné z: <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.19.1.379>. [cit. 2024-05-07].
30. Van de Werve G, Jeanrenaud B. Liver glycogen metabolism: an overview. Online. *Diabetes/Metabolism Reviews*. 1987, roč. 3, č. 1, s. 32. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/dmr.5610030104>. [cit. 2024-05-07].

31. Jun Takeda, Toshiaki Kayano, Hirofumi Fukumoto, Graeme I Bell. Organization of the Human GLUT2 (Pancreatic  $\beta$ -Cell and Hepatocyte) Glucose Transporter Gene. Online. *Diabetes*. 1993, roč. 42, č. 5, s. 5. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.2337/diab.42.5.773>. [cit. 2024-05-07].
32. P B Iynedjian, S Marie, A Gjinovci, B Genin, S P Deng, et. al. Glucokinase and cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) in the human liver. Regulation of gene expression in cultured hepatocytes. Online. *The Journal of Clinical Investigation*. 1995, roč. 95, č. 5, s. 9. Dostupné z: <https://doi.org/10.1172/JCI117880>. [cit. 2024-05-07].
33. Bian X, Liu R, Meng Y, Xing D, Xu D, Lu Z. Lipid metabolism and cancer. Online. *Journal of Experimental Medicine*. 2021, roč. 218, č. 1, s. 17. Dostupné z: <https://doi.org/10.1084/jem.20201606>. [cit. 2024-05-07].
34. Röhrig F, Schulze A. The multifaceted roles of fatty acid synthesis in cancer. Online. *Nature Reviews Cancer*. 2016, roč. 16, s. 18. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.89>. [cit. 2024-05-07].
35. Bechmann LP, Hannivoort RA, Gerken G, Hotamisligil GS, Trauner M, et. al. The interaction of hepatic lipid and glucose metabolism in liver diseases. Online. *Journal of Hepatology*. 2012, roč. 56, č. 4, s. 13. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.08.025>. [cit. 2024-05-07].
36. Rui L. Energy metabolism in the liver. Online. *Comprehensive Physiology*. 2014, roč. 4, s. 21. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/cphy.c130024>. [cit. 2024-05-07].
37. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E, Loomba R. Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions. Online. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2023, roč. 20, s. 11. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00759-2>. [cit. 2024-05-07].
38. Massimo Pinzani, Matteo Rosselli, Michele Zuckermann. Liver cirrhosis. Online. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2011, roč. 25, s. 10. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2011.02.009>. [cit. 2024-05-07].
39. Huang DQ, Mathurin P, Cortez-Pinto H, Loomba R. Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors. Online. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2023, roč. 20, č. 1, s. 13. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00688-6>. [cit. 2024-05-07].
40. Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. Online. *Molecular Aspects of Medicine*. 2019, roč. 65, s. 19. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.09.002>. [cit. 2024-05-07].
41. Massimo Pinzani, Professor, Matteo Rosselli, Research Fellow, Michele Zuckermann, Consultant Surgeon. Liver cirrhosis. Online. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2011, roč. 25, s. 10. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2011.02.009>. [cit. 2024-05-07].
42. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, et al. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. Online. *Journal of Clinical Pathology*. 1978, roč. 31, č. 5, s. 20. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/jcp.31.5.395>. [cit. 2024-05-07].
43. Yang X, Li Q, Liu W, Zong C, Wei L, Shi Y, Han Z. Mesenchymal stromal cells in hepatic fibrosis/cirrhosis: from pathogenesis to treatment. Online. *Cellular & Molecular Immunology*. 2023, roč. 20, č. 6, s. 12. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41423-023-01010-3>. [cit. 2024-05-07].

44. Williams EJ, Iredale JP. Liver cirrhosis. Online. *Postgraduate Medical Journal*. 1998, roč. 74, č. 870, s. 10. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/pgmj.74.870.193>. [cit. 2024-05-07].
45. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. Online. *World Journal of Gastroenterology*. 2014, roč. 20, č. 23, s. 13. Dostupné z: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7312>. [cit. 2024-05-07].
46. Nicholas A. Shackel, Keyur Patel, John McHutchison. *Genomic and Personalized Medicine*. Online. 2nd ed. Academic Press, 2013. ISBN 978-0-12-382227-7. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-382227-7.00078-1>. [cit. 2024-04-22].
47. Jonathan Pearson, Euan Thomson. Decompensated liver cirrhosis. Online. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2024, roč. 25, č. 1, s. 6. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2023.10.006>. [cit. 2024-05-07].
48. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, et. sl. Hepatocellular carcinoma. Online. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016, roč. 2, s. 52. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.18>. [cit. 2024-05-07].
49. Alberts CJ, Clifford GM, Georges D, Negro F, Lesi OA, et. al. Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: a systematic review. Online. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. 2022, roč. 7, č. 8, s. 12. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00050-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00050-4). [cit. 2024-05-07].
50. WHO team. *Global status report on alcohol and health 2018*. Online. World Health Organization, 2018. ISBN 978-92-4-156563-9. Dostupné z: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565639>. [cit. 2024-04-22].
51. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, Kamel IR, Brancati FL, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. Online. *BMJ*. 2011, roč. 343, s. 9. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1136/bmj.d6891>. [cit. 2024-05-07].
52. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. Online. *The Journal of Clinical Investigation*. 2005, roč. 115, č. 2, s. 10. Dostupné z: <https://doi.org/10.1172/JCI24282>. [cit. 2024-05-07].
53. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. Online. *Cells*. 2020, roč. 9, č. 4, s. 43. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/cells9040875>. [cit. 2024-05-07].
54. Elsharkawy, A.M., Oakley, F. & Mann, D.A. The role and regulation of hepatic stellate cell apoptosis in reversal of liver fibrosis. Online. *Apoptosis*. 2005, roč. 10, s. 13. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s10495-005-1055-4>. [cit. 2024-05-07].
55. Lakner AM, Steuerwald NM, Walling TL, Ghosh S, Li T, et al. Inhibitory effects of microRNA 19b in hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis. Online. *Hepatology*. 2012, roč. 56, č. 1, s. 11. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hep.25613>. [cit. 2024-05-07].
56. Mengfan Zhang, Sandra Serna-Salas, Turtushikh Damba, Michaela Borghesan, Marco Demaria, et al. Hepatic stellate cell senescence in liver fibrosis: Characteristics, mechanisms and perspectives. Online. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2021, roč. 199, s. 12. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111572>. [cit. 2024-05-07].
57. Safadi R, Friedman SL. Hepatic fibrosis--role of hepatic stellate cell activation. Online. *Medscape*. 2002, roč. 4, č. 3, s. 7. Dostupné z: <https://www.medscape.com/viewarticle/436461?form=fpf>. [cit. 2024-05-07].



58. Braet F, Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. Online. *Comparative Hepatology*. 2002, roč. 1, č. 1, s. 17. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/1476-5926-1-1>. [cit. 2024-05-07].
59. Straub AC, Stolz DB, Ross MA, Hernández-Zavala A, Soucy NV, et al. Arsenic stimulates sinusoidal endothelial cell capillarization and vessel remodeling in mouse liver. Online. *Hepatology*. 2007, roč. 45, č. 1, s. 8. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/hep.21444>. [cit. 2024-05-07].
60. Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. Online. *World Journal of Gastroenterology*. 2006, roč. 12, č. 46, s. 8. Dostupné z: <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i46.7413>. [cit. 2024-05-07].
61. López-Navarrete G, Ramos-Martínez E, Suárez-Álvarez K, Aguirre-García J, Ledezma-Soto Y, et al. Th2-associated alternative Kupffer cell activation promotes liver fibrosis without inducing local inflammation. Online. *International Journal of Biological Sciences*. 2011, roč. 7, č. 9, s. 14. Dostupné z: <https://doi.org/10.7150/ijbs.7.1273>. [cit. 2024-05-07].
62. Berumen J, Baglieri J, Kisseleva T, Mekeel K. Liver fibrosis: Pathophysiology and clinical implications. Online. *WIREs Mechanisms of Disease*. 2021, roč. 13, č. 1, s. 17. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/wsbm.1499>. [cit. 2024-05-07].
63. Berumen J, Baglieri J, Kisseleva T, Mekeel K. Hepatocyte production of modulators of extracellular liver matrix in normal and cirrhotic rat liver. Online. *Experimental and Molecular Pathology*. 2006, roč. 80, č. 1, s. 12. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2005.03.008>. [cit. 2024-05-07].
64. Berumen J, Baglieri J, Kisseleva T, Mekeel K. Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)-C Neutralization Reveals Differential Roles of PDGF Receptors in Liver and Kidney Fibrosis. Online. *The American Journal of Pathology*. 2013, roč. 182, č. 1, s. 11. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.09.006>. [cit. 2024-05-07].
65. Piotr Czochra, Borut Klopčič, Erik Meyer, Johannes Herkel, Jose Francisco Garcia-Lazaro, et al. Liver fibrosis induced by hepatic overexpression of PDGF-B in transgenic mice. Online. *Journal of Hepatology*. 2006, roč. 45, č. 3, s. 10. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.04.010>. [cit. 2024-05-07].
66. Ning-Ping Foo, Shu-Huei Lin, Yu-Hsuan Lee, Ming-Jiuan Wu, Ying-Jan Wang. A-Lipoic acid inhibits liver fibrosis through the attenuation of ROS-triggered signaling in hepatic stellate cells activated by PDGF and TGF- $\beta$ . Online. *Toxicology*. 2011, roč. 282, s. 8. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.01.009>. [cit. 2024-05-07].
67. Yalong Xie, Dunfeng Du, Limin Zhang, Yang Yang, Zhimiao Zou, et al. TJ-M2010-5, A self-developed MyD88 inhibitor, attenuates liver fibrosis by inhibiting the NF- $\kappa$ B pathway. Online. *Chemico-Biological Interactions*. 2022, roč. 354, s. 11. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.109839>. [cit. 2024-05-07].
68. Rebecca G Wells, Emma Kruglov, Jonathan A Dranoff. Autocrine release of TGF- $\beta$  by portal fibroblasts regulates cell growth. Online. *FEBS Letters*. 2004, roč. 559, č. 3, s. 4. Dostupné z: [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(04\)00037-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0014-5793(04)00037-7). [cit. 2024-05-07].
69. Connolly MK, Bedrosian AS, Mallen-St Clair J, Mitchell AP, Ibrahim J, et al. In liver fibrosis, dendritic cells govern hepatic inflammation in mice via TNF- $\alpha$ . Online. *The Journal of Clinical Investigation*. 2009, roč. 119, č. 11, s. 13. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1172/jci37581>. [cit. 2024-05-07].
70. Gomaa Mostafa-Hedeab, Manal Ewaiss Hassan, Taher F. Halawa, Farooq Ahmed Wani. Epigallocatechin gallate ameliorates tetrahydrochloride-induced liver toxicity in rats via

- inhibition of TGF $\beta$  / p-ERK/p-Smad1/2 signaling, antioxidant, anti-inflammatory activity. Online. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2022, roč. 30, č. 9, s. 8. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.06.021>. [cit. 2024-05-07].
71. Du S, Li H, Cui Y, Yang L, Wu J, et al. Houltuynia cordata inhibits lipopolysaccharide-induced rapid pulmonary fibrosis by up-regulating IFN- $\gamma$  and inhibiting the TGF- $\beta$ 1/Smad pathway. Online. *International Immunopharmacology*. 2012, roč. 13, č. 3, s. 10. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.intimp.2012.03.011>. [cit. 2024-05-07].
  72. Ogawa T, Kawada N, Ikeda K. Effect of natural interferon  $\alpha$  on proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells. Online. *Hepatology International*. 2009, roč. 3, č. 3, s. 7. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s12072-009-9129-y>. [cit. 2024-05-07].
  73. Bernhard Saile, Christoph Eisenbach, Jozsef Dudas, Hammoudeh El-Armouche, Giuliano Ramadori. Interferon- $\gamma$  acts proapoptotic on hepatic stellate cells (HSC) and abrogates the antiapoptotic effect of interferon- $\alpha$  by an HSP70-dependant pathway. Online. *European Journal of Cell Biology*. 2004, roč. 83, č. 9, s. 8. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1078/0171-9335-00409>. [cit. 2024-05-07].
  74. Kamari Y, Shaish A, Vax E, Shemesh S, Kandel-Kfir M, et al. Lack of interleukin-1 $\alpha$  or interleukin-1 $\beta$  inhibits transformation of steatosis to steatohepatitis and liver fibrosis in hypercholesterolemic mice. Online. *Journal of Hepatology*. 2011, roč. 55, č. 5, s. 9. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.01.048>. [cit. 2024-05-07].
  75. Du WJ, Zhen JH, Zeng ZQ, Zheng ZM, Xu Y, et al. Expression of interleukin-17 associated with disease progression and liver fibrosis with hepatitis B virus infection: IL-17 in HBV infection. Online. *Diagnostic Pathology*. 2013, roč. 8, č. 40, s. 7. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/1746-1596-8-40>. [cit. 2024-05-07].
  76. Michio Hara, Hiroshi Kono, Shinji Furuya, Kazuyoshi Hirayama, Masato Tsuchiya, et al. Interleukin-17A plays a pivotal role in cholestatic liver fibrosis in mice. Online. *Journal of Surgical Research*. 2013, roč. 183, č. 2, s. 9. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.03.025>. [cit. 2024-05-07].
  77. Khan MA, Ashoor GA, Shamma T, Alanazi F, Altuhami A, et al. IL-10 Mediated Immunomodulation Limits Subepithelial Fibrosis and Repairs Airway Epithelium in Rejecting Airway Allografts. Online. *Cells*. 2021, roč. 10, č. 5, s. 17. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/cells10051248>. [cit. 2024-05-07].
  78. Elda Hasa, Phillipp Hartmann, Bernd Schnabl. Liver cirrhosis and immune dysfunction. Online. *INTERNATIONAL IMMUNOLOGY*. 2022, roč. 34, č. 9, s. 12. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxac030>. [cit. 2024-05-07].
  79. Moreau, R., Jalan, R., Gines, P., Mauro Bernardi, Vicente Arroyo, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. Online. *Gastroenterology*. 2013, roč. 144, č. 7, s. 12. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>. [cit. 2024-05-07].
  80. Arroyo, V., García-Martínez, R. and Salvatella, X. Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. Online. *Journal of Hepatology*. 2014, roč. 61, č. 2, s. 12. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.04.012>. [cit. 2024-05-07].
  81. Sana Khedher, Nasreddine Fouthaili, Amira Maoui, Sirine Lahiani, Mohamed Salem, et al. The Diagnostic and Prognostic Values of C-Reactive Protein and Procalcitonin during Bacterial Infections in Decompensated Cirrhosis. Online. *Gastroenterology Research and Practice*. 2018, roč. 1, s. 7. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2018/5915947>. [cit. 2024-05-07].



82. Kjaergaard M, Lindvig KP, Thorhauge KH, Andersen P, Hansen JK, et al. Using the ELF test, FIB-4 and NAFLD fibrosis score to screen the population for liver disease. Online. *Journal of Hepatology*. 2023, roč. 79, č. 2, s. 10. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.002>. [cit. 2024-05-07].
83. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, Castera L, Cazzagon N, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. Online. *Journal of Hepatology*. 2021, roč. 75, č. 3, s. 31. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025>. [cit. 2024-05-07].
84. Quentin M, Anstee, Tina L, Berentzen, Louise M, Nitze, Maximilian Jara, Anders B. Jensen, et al. Prognostic utility of Fibrosis-4 Index for risk of subsequent liver and cardiovascular events, and all-cause mortality in individuals with obesity and/or type 2 diabetes: a longitudinal cohort study. Online. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2024, roč. 36, s. 13. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100780>. [cit. 2024-05-07].
85. Kim KK, Sheppard D, Chapman HA. TGF- $\beta$ 1 Signaling and Tissue Fibrosis. Online. *Cold Spring Harbor Laboratory Press*. 2018, roč. 10, č. 4, s. 36. Dostupné z: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022293>. [cit. 2024-05-07].
86. Berumen J, Baglieri J, Kisseleva T, Mekeel K. Liver fibrosis: Pathophysiology and clinical implications. Online. *Wires Mechanisms of Disease*. 2021, roč. 13, č. 1, s. 25. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/wsbm.1499>. [cit. 2024-05-07].
87. Steib CJ, Gerbes AL, Bystron M, Op den Winkel M, Härtl J, et al. Kupffer cell activation in normal and fibrotic livers increases portal pressure via thromboxane A2. Online. *Journal of Hepatology*. 2007, roč. 47, č. 2, s. 11. Dostupné z: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.03.019>. [cit. 2024-06-29].

## POUŽITÉ ILUSTRACE

1. Nicholas A. Shackel, Keyur Patel, John McHutchison. *Genomic and Personalized Medicine*. Online. 2nd ed. Academic Press, 2013. ISBN 978-0-12-382227-7. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-382227-7.00078-1>. [cit. 2024-04-22].
2. Geoffrey S. Ginsburg and Huntington F. Willard. *Genomic and Personalized Medicine*. 2nd ed. Academic Press, 2013. ISBN 978-0-12-382227-7.
3. Thomas Kietzmann. *Liver micro architecture*. Online. In: Sciencedirect. 2017. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231716304499?via%3Dihub>. [cit. 2024-06-30].
4. Murli Krishna, M.D. *Figure 3*. Online. In: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com>. 2013. Dostupné z: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cld.147>. [cit. 2024-05-01].
5. Murli Krishna, M.D. *Figure 4*. Online. In: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com>. 2013. Dostupné z: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cld.147>. [cit. 2024-05-01].
6. Dakota R. Kamm, Kyle S. McCommis. *Hepatic cellular architecture*. Online. In: [Physoc.onlinelibrary.wiley](https://physoc.onlinelibrary.wiley.com). 2022. Dostupné z: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1113/JP281061>. [cit. 2024-06-30].
7. DeLeve, Laurie D. *Scanning electron microscopy of liver sinusoidal endothelial cells*. Online. In: Journals.lww. 2015. Dostupné z: <https://europepmc.org/articles/PMC4333127/figure/F1/>. [cit. 2024-06-30].
8. Daniel Q. Huang, Norah A. Terrault, Frank Tacke, Lise Lotte Gluud, Marco Arrese, et al. *Dominant reported aetiology of cirrhosis from 1993 to 2021*. Online. In: Nature. 2023. Dostupné z: <https://europepmc.org/articles/PMC10043867/figure/Fig1/>. [cit. 2024-06-30].
9. Elda Hasa, Phillipp Hartmann, Bernd Schnabl. *Progression of cirrhosis-associated immune dysfunction*. Online. In: Academic.oup. 2022. Dostupné z: <https://academic.oup.com/intimm/article/34/9/455/6632640>. [cit. 2024-06-30].
10. MUDr. Václav Šmíd, Ph.D., MUDr. Karel Dvořák, Ph.D. *Algoritmus diagnostiky jaterních chorob v běžné praxi resp. mimo klinická centra*. Online. In: Ces-hep. 2023. Dostupné z: <https://www.ces-hep.cz/file/745/doplneni-dop-postupu-fib-4-schvaleno-05-12-2023.pdf>. [cit. 2024-06-30].