

*A szerzők dolgozatukkal Fehér János professzorra emlékeznek,  
halálának 10. évfordulóján*

# A májbetegségek progresszióját meghatározó tényezők, különös tekintettel a szabad gyökös reakciókra

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

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

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

Az idült májbetegségek a megbetegedési és halálozási statisztikák vezető okai. A vírusfertőzések, toxikus bántalmak, anyagcsere-, autoimmun, tárolási betegségek okozta májkárosodások, a károsító hatás tartós fennállása esetén, a máj kötőszövetes átépüléséhez vezethetnek. A folyamat komplex, nem is minden részletében ismert; egyértelmű szerepük van benne sejteknek, citokinek, kemokinek felszabadulásának, bizonyos hepatokinek megváltozott elválasztásának, a lipotoxicitásnak, a veleszületett immunitásnak, a bélmikrobiomnak, a fémionoknak, valamint a szabad gyökös folyamatoknak is. Az idült májbetegségek gyakran tünetszegényen zajlanak, gyakran már csak a kötőszövetes átépülés, a májelégtelenség vagy a hepatocellularis carcinoma stádiumában kerülnek kórismezésre, amikor a kórjósolat rossz, és a kezelési lehetőségek is korlátozottak. A kutatások középpontját képezi olyan nem invazív, megfelelően érzékeny és fajlagos biomarkerek megtalálása, amelyek a májbiopszia szükségét csökkentik, a májban zajló folyamatot, a progresszióját jelezhetik, valamint a kezelés hatását is lemérik. A szerzők ismertetik a leggyakoribb idült májbetegségek progressziójában szerepet játszó folyamatokat, külön kitérve az egyes kórképekben a pro/antioxidáns egyensúlyt jellemző paraméterekre, hangsúlyozva egy kombinált biomarker szükségességét.

Orv Hetil. 2020; 161(35): 1441–1448.

**Kulcsszavak:** idült májbetegségek, szabad gyökös folyamatok, antioxidáns, biomarker

## Factors affecting liver disease progression, with emphasis on the role of free radical reactions

Chronic liver disorders are the main leading cause of morbidity and mortality data. Viral infection, toxic injury, metabolic, autoimmun, storage disorders, in the case of ongoing presence of the etiological factors, could result in fibrotic remodelling in the liver. The process is complex, not fully understood in details; cells, cytokines, chemokines release, altered secretion of hepatokines, lipotoxicity, innate immun system, gut microbiom, metal ions and free radical reactions all have a role in it. Chronic liver disorders are often symptomless, diagnosed in the stage of fibrotic tissue accumulation, liver failure or hepatocellular carcinoma formation, when the prognosis is poor, treatment options are narrow. Noninvasive, properly sensitive and specific biomarkers are the targets of studies, with them the necessity of liver biopsies can be decreased, through the follow-up of processes, progression and treatment efficacy. Authors review the processes taking part in the progression of the most frequent chronic liver disorders, emphasizing the parameters of pro/antioxidant balance, and the necessity of a combined reliable biomarker.

**Keywords:** chronic liver disorders, free radical reactions, antioxidants, biomarker

Hagymási K, Egresi A, Lengyel G, Blázovics A. [Factors affecting liver disease progression, with emphasis on the role of free radical reactions]. Orv Hetil. 2020; 161(35): 1441–1448.

(Beérkezett: 2020. április 15.; elfogadva: 2020. április 20.)

## Rövidítések

AAR = (aspartate aminotransferase-to-alanine aminotransferase ratio) aszpartát-aminotranszferáz/alanin-aminotranszferáz arány; Akt = proteinkináz-B; AMP = (adenosine monophosphate) adenosin-monofoszfát; AMPK = AMP aktiválta proteinkináz; APRI = (aspartate aminotransferase to platelet ratio index) aszpartát-aminotranszferáz/thrombocyt arány; ARFI = (acoustic radiation force impulse) akusztikus lökéshullámon alapuló képalkotás; ATP = (adenosine triphosphate) adenosin-trifoszfát; ATP7B = (ATPase copper transporting beta) ATP-áz-réztranszporter-béta; CCL = (chemokine [C-C motif] ligand) kemokinligand; circRNS = cirkuláris RNS; CRP = C-reaktív protein; CTHRC1 = (collagen triple helix repeat-containing protein 1) kollagén tripla hélix ismétlődését tartalmazó fehérje-1; CYP2E1 = citokróm P4502E1; ECM = extracelluláris mátrix; ELF = (enhanced liver fibrosis) előrehaladott májfibrosis; FIB4 = (fibrosis index based on 4 factors) 4 tényezőn alapuló fibrosisindex; GSH = glutation; GUCI = Göteborg University Cirrhosis Index; HCV = hepatitis C-vírus; HSC = (hepatic stellate cell) hepaticus csillagsejt; IL = interleukin; iNOS = indukálható nitrogén-oxid-szintáz; LPS = lipopoliszacharid; MAP = (mitogen-activated protein) mitogén aktiválta protein; mGSH = mitokondriális redukált glutation; MMP = mátrixmetallopeptidáz; mTOR = (mammalian target of rapamycin) a rapamicin célpontja emlősejtekben; mRNS = (messenger RNA) hírvivő RNS; NAD = nikotinamid-adenin-dinukleotid; NADH = redukált nikotinamid-adenin-dinukleotid; NADPH = redukált nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát; NAFLD = (non-alcoholic fatty liver disease) nem alkoholos zsírmájbetegség; NF $\kappa$ B = nukleárisfaktor-kappa-B; NOX2 = NADPH-oxidáz-2; PAI1 = plazminogénaktivatorinhibitor-1; PAMP = (pathogen-associated molecular patterns) patogénaszociált molekuláris mintázat; PI3NP = 3-as típusú prokollagén peptid; PPAR $\gamma$  = peroxiszómaproliferátor aktiválta receptor-gamma; RBP4 = (retinol-binding protein 4) retinolkötő fehérje-4; RNA/RNS = (ribonucleic acid) ribonukleinsav; ROS = (reactive oxygen species) reaktívoxigén-származékok; Sesn2 = szesztrin-2; SHBG = (sex hormone-binding globulin) szexhormonkötő globulin; siRNS = (small interfering RNA) kis interferáló RNS; TBARS = (thiobarbituric acid reactive substances) tiobarbitursav-reaktív termékek; TGF = (transforming growth factor) transzformáló növekedési faktor; TIMP = (tissue inhibitor of metalloproteinase) a metallopeptidáz szöveti inhibitora; TLR = toll-like receptor; TNF = tumornekrózisfaktor;  $\alpha$ SMA = alfa-simaizomaktin

Az idült májkárosodások, a kiváltó tényező további fennállása esetén, a máj kötőszövetes átépüléséhez vezetnek, amely májzsugorba alakulhat, valamint a hepatocellularis carcinoma kockázatát is növeli. Ebben a folyamatban a májban lévő csillagsejtek (hepaticus stellate sejtek: HSC-k) játsszák a legnagyobb szerepet, aktiválódásukat és myofibroblastokká történő átalakulásukat sejtes kölcsönhatások, növekedési faktorok, kemokinek és reaktív-oxigén-gyökök által közvetített parakrin stimuláció irányítja. A folyamat bonyolult, nem is minden részletében ismert, befolyásolja a szervezet antioxidáns-ellátottsága, a lipotoxicitás, az immunrendszer működése, a bélmikrobiom összetétele és aktivitása, illetve a fémion-koncentráció változásai is [1–3].

A szabad gyökös reakciók jelentőségének, az antioxidáns-kezelések lehetőségének vizsgálatában májbetegségekben *Fehér János Professzor Úrnak és munkacsoportjának* kiemelkedő szerepe volt hazánkban [4–6].

A szerzők összefoglaló közleményükben röviden ismertetik az idült májbetegségek patomechanizmusában szerepet játszó folyamatokat, majd részletesebben bemutatják a szabad gyökös folyamatokat a leggyakoribb kóros májbetegségekben, kitérve az antioxidáns-prooxidáns egyensúly kimutatásának lehetőségére, hangsúlyozva egy megbízható biomarker szükségességét.

## A májbetegségek progressziójában részt vevő főbb sejtes elemek, citokinek, befolyásoló folyamatok

A májkárosodás során a csillagsejtek myofibroblastszerű sejtekké alakulnak. Kemokinek termelésével a gyulladást választ felerősítik, fibrogenikus citokinek, enzimek elválasztásával a kötőszövetes átalakulás kulcsszereplői. A mesenchymalis eredetű portális fibroblastok elsősorban cholestaticus májkárosodások során differenciálódnak myofibroblastokká. A haemopoeticus őssejtekből eredő fibrocyták is képesek myofibroblastokká alakulni. A dendritikus sejtek és a fibrogenézis között is kapcsolatot feltételeznek, szabályozzák a kötőszövetes átépülésben szerepet játszó sejtek (természetes ölsejtek és CD8+ sejtek) számát és aktivitását [1, 3, 7].

Számos tanulmány a citokinszintek és a májbetegségek súlyossága, valamint a jelen lévő társbetegségek kapcsolatára derített fényt. Az IL6-, IL8-, hsCRP- és TNF (tumornekrózisfaktor)-szintek, a TGF $\beta$  (transzformáló növekedési faktor- $\beta$ ) fokozott kifejeződése a májsejtek elhalását, gyulladást okoz, illetve a csillagsejtek kollagéntermelő myofibroblastokká alakulását, a fibrogenézist segíti. Bizonyos kemokinek (oszteopontin, szemaforin-7A, IL8) mRNS-expressziója összefügg a májelzsírosodás súlyosságával, de a citokinszintek, valamint a májkárosodás súlyossága és a halálozás között is kapcsolatot írtak le. Előrehaladott májkárosodásban a gyulladást okozó faktorok (IL6, monocyt kemoattraktáns citokin: CCL2, CCL5, IL8, oszteopontin, szemaforin-7A), illetve a macrophagmarker (CD68)- és fibrosismarker (TGF $\beta$ 1)-szintek a májszöveti mintákban magasabbak, mint enyhe májkárosodásban. A nagyobb IL8-szint nagyobb halálozási aránnyal korrelált. A fehér zsírszövet által termelt leptin kötődése receptorához transzkripció faktorok aktiválódását (Jak2, Stat3) idézi elő. A leptin az  $\alpha_1$ - és az  $\alpha_2$ -fibrillumokat aktiválja, valamint serkenti a metallopeptidáz szöveti inhibitor-1 (TIMP1), a mátrixmetallopeptidáz-2 (MMP2) és az  $\alpha$ -simaizomaktin ( $\alpha$ SMA) *de novo* mRNS-szintézisét, a fibrosis progresszióját segítve. Az adiponektin antifibroticus hatású, gátolja a csillagsejtek aktiválódását és proliferációját, részt vesz továbbá a mátrixbontásban az MMP1 és TIMP1 molekuláris arányának megváltozta-

tása révén. További adipocitokinek (plazminogénaktívatorinhibitor-1 [PAI1], rezisztin, apelin, viszfatin stb.) szerepe a fibrosis progressziójában még vitatott [3, 8, 9].

A hepatokinek májsejtek által elválasztott fehérjék ( $\alpha$ 2-makroglobulin, cöruoplazmin, fetuin-A, fetuin-B, retinolkötő fehérje-4 [RBP4], hepasszokin és szelenoprotein-P), amelyeknek autokrin, parakrin és endokrin módon a metabolikus diszfunkcióban, az inzulinrezisztenciában, a májzsírosodásban van szerepük. A májzsírosodás ezen hepatokinek szekréciójának megváltozásával negatívan befolyásolja az inzulinérzékenységet és más anyagcsere-folyamatokat. Az adropin, az  $\alpha$ 2-makroglobulin, a cöruoplazmin, a szexhormonkötő fehérje (SHBG) májzsírosodásban csökkent szekréciója tovább rontja az inzulinérzékenységet [10].

Nemcsak a felhalmozódott lipidek mennyiségének, hanem összetételének is meghatározó szerepe van a májzsírosodás kialakulásában. A lipotoxicitás kiváltotta oxidatív stressz, gyulladás, sejthalál a májkárosodás egyik folyamata lehet. A szfingolipidek jelentős szerepet játszanak a sejtek homeosztázisában. Megváltozott metabolizmusukat írták le elhízásban, 2-es típusú diabetes mellitusban és szív-ér rendszeri betegségekben. A szfingolipidek közül a ceramidoknak tulajdonítanak szerepet a májzsírosodást okozó lipotoxicitásban. Különösen a hosszú szénláncú ceramidok és a diacilglicerol bír jelentőséggel a lipotoxicitás kiváltotta inzulinrezisztenciában, az elzsírosodásban, az oxidatív stresszben, a gyulladásban és a sejthalálban [11].

Az idült májbetegnek bakteriális fertőzésekre való fogékonysága jól ismert, ami alapbetegségük dekompenzációjához vezethet, vagy krónikus májbetegségre rakódott (acute-on-chronic) májégtelenséget válthat ki, jelentősen befolyásolva a prognózist. A veleszületett immunrendszer szerepe kiemelt a patogénnel szembeni küzdelemben a NADPH révén szabadgyök-képződés, degranuláció, phagocytosis, valamint az extracelluláris kromatinsapda által. A Kupffer-sejtek aktivációja, citokintermelése indítja el a neutrophilek, lymphocyták, eosinophilek, monocyták májba áramlását, ami a szövetkárosodást a fokozott szabadgyök-produkció révén váltja ki. A májbetegségek progressziója során a károsodás (damage) és patogénasszociált molekuláris mintázatokkal aktiválják az immunsejteket, szisztémás gyulladásos választ okozva, amely nemcsak a májat érinti. A keringő neutrophilek és monocyták antibakteriális működése a NOX2, a jelátvivő rendszerek sérülése (mitogén aktiválta protein [MAP]-kináz, proteinkináz-B [Akt], mammalian target of rapamycin [mTOR], foszfolipáz-C) következtében károsodik májzsugorban, szerepet játszva a kórkép progressziójában [12].

Egyre több bizonyíték van arra, hogy a bélflóra szerepet játszik többek közt a nem alkoholos zsírmájbetegség/steatohepatitis, az alkohol okozta májbetegség, a primer szklerotizáló cholangitis, a cirrhosis és a hepatocellularis carcinoma kialakulásában. A bél felől érkező

mikrobiális alkotóelemek, a mikroorganizmusok által előállított termékek (endotoxinok, lipopoliszacharidok – LPS-ek), bakteriális metabolitok (peptidoglikánok) vagy bakteriális DNS (összefoglalóan: patogénasszociált molekuláris mintázat – PAMP) a máj Kupffer-sejtjein lévő toll-like receptorhoz (TLR) kötődve már igen kis koncentrációban is aktiválja a sejtet, a mitogén aktiválta proteinkináz és az NF $\kappa$ B aktivációján keresztül gyulladásos folyamatot indít el, növelve a TNF $\alpha$  és az IL8 produkcióját [13, 14].

Az endogén fémek fontos szerepet játszanak a szervezetben, enzimek alkotórészei, valamint kofaktorok különböző biokémiai folyamatokban. Különböző állapotokban az egyébként jól szabályozott koncentrációjuk változhat. Májbetegségek esetén nő a vas, a réz, a kálium, a kalcium és a molibdén szérum szintje, ugyanakkor csökken a cink és a nátrium koncentrációja. A szelén szérum szintjének ellentétes változásáról számoltak be. Ezek a szérumbeli koncentrációváltozások összefüggést mutathatnak a gyulladás, fibrosis vagy steatosis különböző stádiumaival is, így terápiás célpontok vagy szövődmények előrejelzői is lehetnek [15].

A cirkuláris RNS (circRNS)–mikro-RNS (miRNS)–mRNS tengelynek számos sejtfolyamatban szerepe van, például apoptózis, érképződés, áttétképződés. A circRNS stabil szerkezete lehetővé teszi több betegségben biomarkerként történő alkalmazását. A circRNA\_0046366 és a circRNA\_0046367 hiánya a nem alkoholos zsírmájbetegségre jellemző, befolyásolja az oxidatív stresszt, a lipotoxicitást, a betegség súlyosságát. A circRNA\_0071410 gátlása a csillagsejtek aktivációját csillapítja. A circRNA\_0067934 a hepatocellularis carcinoma invázióját, áttétképzését serkenti. A circRNS-ek szerepe nem teljesen tisztázott még, további vizsgálatok szükségesek a diagnosztikában és a terápiában betöltött szerepüket illetően [16].

## Oxidatív stressz

Az idült oxidatív stressznek, a megváltozott prooxidáns-antioxidáns egyensúlynak meghatározó szerepe lehet a májbetegségek progressziójában.

## Alkoholos májbetegség

Az alkoholfogyasztás a májkárosodások meghatározó kóroki tényezője napjainkban is. Az alkohol okozta májkárosodás folyamata komplex; mindenképpen jelentős szerepe van benne a megváltozott redox-homeosztázisnak, a számos biokémiai folyamatot befolyásoló csökkent NAD<sup>+</sup>/NADH aránynak, az alkohol oxidatív metabolitjainak (acetaldehid), a mikroszomális etanoloxidáló rendszer (CYP2E1) működése során felszabaduló szabad gyököknek (szuperoxid-anion, hidrogén-peroxid, hidroxilgyök, hidroxetilgyök). Az iNOS aktiválódása révén a nitrozogyököknek, a nitrozostressznek is szerepet tulajdonítanak. Az idült alkoholfogyasztás következ-

ményeiben szerepet játszik az antioxidáns-rendszer ki-merülése az acetaldehid okozta glutationszint-csökkenés következtében. Az etanol oxidatív metabolizmusa számos intracelluláris jelátviteli útvonalat befolyásol, több gén átíródását megzavarja, aminek zsírfelhalmozódás, fibrogenézis, a természetes és az adaptív immunitás aktivációja a következménye [17–20].

Az etanol okozta lipidperoxidáció az NF $\kappa$ B, a kináz-kaskád, a proteinkináz-C, a foszfoinozitol-3-kináz és a proteinkináz-B/Akt stimulációján keresztül aktiválja a hepaticus stellate sejteket, ami a folyamat progresszióját segíti [21].

Az acetaldehid módosítja a lipid-homeosztázist, csökkenti a peroxiszómáproliferátor aktiválta receptoroknak és növeli a szterolszabályozó elemet kötő fehérjének az aktivitását AMP aktiválta proteinkináz (AMPK-) dependens folyamattal, amely a zsírcseppek eltávolításában szerepet játszó autophagiát is módosítja. Az acetaldehid és a szabad gyökök DNS-adduktok képzése révén a mutagenézisre hajlamosítanak, módosíthatják a DNS-repair, -szintézist, -metilációt, növelve a hepatocelluláris carcinoma kialakulásának kockázatát [17–22].

Az antioxidáns glutation szintje alkoholfogyasztás során csökken a cisztein szintéziséhez szükséges metionin hiánya miatt. Az S-adenozil-L-metionin koncentrációja cirrhoticus májban csökken, a glutation regenerációja lassul. Az S-adenozil-L-metionin hiánya miatt más életfontosságú folyamat is sérül. Az endogén transzmetilézési folyamatok során formaldehid keletkezik, amelynek szerepe igazolt különböző biológiai rendszerek működésében, a sejtproliferáció és az apoptózis során [23, 24].

### *Nem alkoholos zsírmájbetegség*

A kóros májműködés leggyakoribb okának tekinthető nem alkoholos zsírmájbetegség (NAFLD) kialakulásának folyamata is bonyolult, a többszörös-elmélet jellemzi, amelynek központi eseménye az inzulinrezisztencia és a következményes trigliceridfelhalmozódás a májban, amit a proinflammatorikus citokinek, adipokinek felszabadulása, gyulladás, fibrosis, apoptózis, oxidatív stressz, lipidperoxidáció súlyosbít. A folyamatokat a mitokondriális diszfunkció, a szervezet antioxidáns-ellátottsága, a bélmikrobióta, a vasanyagcsere is befolyásolja. A mitokondriális  $\beta$ -oxidáció, a peroxiszomális  $\beta$ -oxidáció, a mitokondriális elektrontranszportlánc, a mikroszomális citokróm P450 enzimrendszer működése, az endoplasmaticus reticulum stressz, a megnövekedett xantin-oxidáz-aktivitás, a bélmikroflóra kiváltotta kóros gyulladással válasz a szabadgyök-terhelés fő forrásai. A megnövekedett szabadgyök-terhelés tovább rontja az inzulinrezisztenciát, valamint a lipidmetabolizmusban részt vevő enzimek expresszióját is befolyásolja [25–27].

### *Idült hepatitis C-vírus-fertőzés*

Az idült, HCV kiváltotta gyulladással járó folyamatok kapcsán is a szervezet fokozott szabadgyök-terhelésével kell számolni. A HCV-fertőzés okozza a legnagyobb szabadgyök-terhelést a többi hepatitis vírussal (hepatitis B, hepatitis A, hepatitis E) összehasonlítva, és idézi elő a legnagyobb arányban (80%) az idült májbetegség kialakulását. A HCV-fehérjék közül a core bizonyult a legerősebbnek az oxidatív stressz indukálásában, de az NS3-proteáz és az NS5A is fokozta a ROS-képződést hepatocytá-sejtkultúrában. A vírus által kiváltott oxidatív stressz fő forrásai a mitokondriális elektrontranszportlánc/oxidatív foszforiláció, a NADPH-oxidázok, a xantin-oxidáz, valamint a mikroszomális CYP2E1-aktivitás, amelyeknek nemcsak a májbetegség progressziójában, hanem az anyagcsere-változásokban, az inzulinrezisztencia kialakulásában is szerepük van a peroxiszómáproliferátor aktiválta receptor-gamma (PPAR $\gamma$ ) fokozott expressziója révén. A szabadgyök-terhelést fokozza a májban a vasfelhalmozódás [21, 28–30].

### *Gyógyszer okozta májkárosodások*

A gyógyszer, vegyszer, gyógynövények, étrend-kiegészítők okozta májkárosodások klinikai képe színes (akut hepatitis, krónikus hepatitis, cholestasis, fibrosis), csakúgy, mint a kialakulásukhoz vezető folyamatok. A gyógyszerhatóanyagok biotranszformációja során felszabaduló reaktív metabolitok a hepatocelluláris membránok károsításával oxidatív stressz kiváltotta nekrotizist idéznek elő. A hatóanyagok metabolizmusa során felszabaduló reaktív specicsok a makromolekulák károsítói. A citokrómrendszer, a mitokondriális működés, az endoplasmaticus reticulum a szabadgyök-terhelés fő forrásai, amelyet ront a glutationtartalom csökkenése [21].

### *Autoimmun hepatitis*

A multifaktoriális kóros autoimmun hepatitis perportalis hepatitis, hypergammaglobulinaemia, szervspecifikus antitestek jelenléte és a szteroidkezelésre adott válasz jellemzi. Az autoimmun hepatitis is az oxidatív és a nitrozostressz jellemzi. Nem előrehaladott autoimmun hepatitisben emelkedett malondialdehid-, 8-izoprosztán-szintet mértek, az antioxidáns-status gyengülésével (glutacion, összantioxidáns-kapacitás, szelén, A-vitamin, E-vitamin), bár korai stádiumban az enzimátikus védekezés erősödését tapasztalták az oxidatív stresszre adott válaszreakció részeként. Az oxidatívstressz-markerek a hisztológiai károsodással korreláltak. A fibrosis marker 3-as típusú prokollagén peptid (PIIINP) és a 8-izoprosztán szintje között összefüggés volt, de a szöveti kötőszövetes átépülésben nem. A nitrogén-oxid-metabolitok szintje emelkedett, szintjük a hisztológiai aktivitással és a



fibrosistádiummal is korrelál. Az iNOS, nitrotirozin, nitrozotiolok emelkedett, míg az antioxidánsok, D-vitamin csökkent szintjéről számoltak be [31–33].

### *Primer biliaris cholangitis*

A multifaktoriális, középkorú nőket érintő, a közepes méretű epeutak immunológiai károsodása következtében cholestasissal jellemezhető primer biliaris cholangitis kialakulásában és progressziójában is szerepe lehet a gyulladáshoz vezető folyamatok, illetve a cholestasis során az endotoxinok, az epesavak és a rézakkumuláció következtében termelődő reaktív szabad gyököknek, az oxidatív és a nitrozostressznek. Emelkedett lipidperoxidációs markereket (malondialdehid, 8-izoprosztán), összességében az antioxidáns-status csökkenését (glutathion, szelén, A-vitamin) mérték. A vizelet 8-izoprosztán-kiválasztása a májkárosodással és a cholestasissal korrelált [34, 35].

### *Haemochromatosis*

A haemochromatosis – egy vagy több, a vas felszívódásában szerepet játszó gén mutációja okozta – vaslerakódás jellemzi számos szerv parenchymalis sejtjeiben. A májkárosodás mechanizmusai: a szabad gyökös reakciók katalizálása a Fenton-reakcióban, a hepaticus stellate sejtek közvetett vagy közvetlen aktiválása a vas vagy a vasháztartásban részt vevő fehérjekomplexek által, a vas kiváltotta gyulladáshoz vezető teremtő intercellularis köcsönhatások, illetve a vas és a TGF $\beta$ -jelátvitel közötti kölcsönhatás. A vasháztartást szabályozó fehérjék (ferritin, hepcidin [hepcidin/ferritin ratio], transzferrin) a fibrosis súlyosságának markerei [36].

Hereditær haemochromatosisban a lipidperoxidáció markereinek tekinthető tiobarbitursav-reaktív termékek (thiobarbituric acid reactive substances [TBARS]) emelkedett, ugyanakkor az alfa-tokoferol, aszkorbát, retinol csökkent szintjét írták le; kis esetszámú vizsgálatban a lipid-hidroperoxidok szintje nem emelkedett. A venectomia sem befolyásolta érdemben az antioxidáns-statust [37–39].

### *Wilson-kór*

Az autoszomális recesszív úton öröklődő Wilson-kórt az ATP7B-fehérje hibás működése következtében rézfelhalmozódás jellemzi a májban, az agyban, a szemben. A rézakkumuláció okozta szabadgyök-károsítás, oxidatív stressz szerepe a betegség patomechanizmusában ismert. A szabad réz a glutathion vagy a metallothionein semlegesíti a májsejtben, a rézfelhalmozódás a Fenton-reakció révén segíti az oxidatív stresszt. Kelátképzők alkalmazása a rézfelszabadulás révén az oxidatív stresszt fokozhatja, a neurológiai tüneteket ronthatja.

A szérumban nitrogén-oxid-szintje nagyobb kezeletlen Wilson-kóros gyerekekben, de nem mutatott összefü-

gést a betegség klinikai megjelenésével (ascites, neurológiai tünetek, vérzés). A szérumban emelkedett tokoferolszintje sem korrelált a klinikai megjelenéssel vagy a laboratóriumi eltérésekkel. Emelkedett malondialdehid-koncentrációt is leírtak a nitrogén-oxid-szint mellett, míg a csökkent antioxidáns-védekezés (C-vitamin, béta-karotin) a cirrhotikus stádiumot jellemezte [40–43].

## **A májbetegségek progressziójának követési lehetőségei**

Az idült májbetegségek kötőszövetes átépülésének jellemzésére használt arany standard a májbiopszia, amely invazív eljárás, s a májparenchyma csak 1/500 000-dét jellemzi; ezért nőtt meg az igény napjainkban a májban zajló folyamatokat pontosan és fajlagosan jellemző, ismételhető mutató megtalálására. A máj kötőszövetes átalakulását különböző mátrixalkotók, enzimek és citokinek jellemezhetik (3-as típusú prokollagén N-terminális propeptid, hialuronsav, TGF $\beta$ ), amelyek kombinálásával (ELF-teszt, FibroMeter, FIBROSpect, HepaScore) a diagnosztikus pontosság javítható. A máj által kiválasztott vagy termelt molekulák, enzimek, biometriai adatok kombinálhatók (AAR, APRI, FIB4, GUCI), bonyolultabb pontrendszerek is létrehozhatók (FibroTest [FibroSure], FibroIndex, HepaScore, FibroMeters, FIBROSpect, ELF-teszt), amelyek a kötőszövetes átalakulást jellemzik, a betegek követését, a diagnosztikus és terápiás döntéshozatalt segítik. A májban zajló kötőszövetes átalakulás jellemzésére alkalmazhatók képzőanyag-alapú módszerek is: tranziens elasztográfia, shear wave (szuperzonikus nyírás hullámmal működő) elasztográfia, acoustic radiation force impulse (ARFI-) technika. A májfibrosis megítélésének újabb, alternatív, noninvazív lehetőségei közé tartozik az MR-elasztográfia, amely költséghatékony és elérhető tekintetében alulmarad a tranziens elasztográfiával szemben. A különböző nem invazív fibrosismarkerek pontossága diagnosztikus algoritmusok alkalmazásával növelhető, amelyekkel a májbiopsziák száma csökkenthető, vagy csak azokban az esetekben indokolt, amelyekben a nem invazív jelző pontatlan (SAFE biopsy algoritmus: APRI és második vonalban FibroTest-FibroScale; Fibropaca algoritmus: FibroTest-FibroSure, APRI és/vagy Forns-index; Leroy-algoritmus: FibroTest és APRI) [3, 44, 45].

### *A szabadgyök-reakciók kimutatásának jelentősége a májbetegségek progressziójában*

A májszövetben szenvedő betegekben megnövekedett prooxidánsmarkereket (szérumban malondialdehid) és csökkent antioxidáns- (vörösvértest-kataláz, szuperoxid-dizmutáz, vér redukált glutathion) szintet mértek, bár a prooxidáns- és antioxidáns-markerek szintje különböző lehet, a mintavétel helyétől (májszövet, vér) függően.

A fent említett eltérések összefüggést mutattak a májbetegség stádiumával, a Child–Pugh-pontszámmal [46].

A fő, szabad gyök okozta DNS-károsodás-addukt 8-hidroxi-deoxiguanozin a hepatocellularis carcinoma fő kockázati tényezője idült HCV-hepatitisben. Kifejeződése a rosszabb túléléssel, a klinikai stádiummal, a Child-osztályozással, a daganatnagysággal, az érinvázióval korrelál [47].

A mitokondriális redukált glutation (mGSH) egy esszenciális antioxidáns, amely szabályozza a reaktívoxigén-gyökök termelődését, megelőzi a mitokondriális diszfunkciót és a sejthalált. Az antioxidáns hatású mGSH csökkent szintje érzékennyé teszi a májsejteket az oxidatív stresszel és a gyulladáshoz vezető citokinekkel szemben. A mGSH kivédi a kardiolipin peroxidált kardiolipinné történő oxidációját [44].

Az antioxidáns cisztein-szulfinil-reduktáz szesztrin-2 (Sesn2) oxidatív és energetikai stressz során termelődik a sejtekben. Csökkenti a reaktívoxigén-gyökök felhalmozódását, megvédi a sejteket az oxidatív és az endoplasmaticus reticulum stressztől, befolyásolja a sejtek osztódását, illetve életképességét, az autophagiát. A Sesn2 szerepet játszhat a májregeneráció és a daganatképződés folyamatában is. Bár pontos szerepének feltárása további vizsgálatokat igényel, terápiás célpontként is szolgálhat a jövőben [48, 49].

A kollagén tripla hélix ismétlődését tartalmazó fehérje-1 (collagen triple helix repeat containing protein 1 [CTHRC1]) számos fiziológiás és patológiás folyamatban, a hepaticus stellate sejtek aktivációjában is szerepet játszik, a hepaticus fibrogenézis fő szabályozója. A CTHRC1-fehérjét a HSC-k választják el, ugyanakkor parakrin módon a sejtek aktív ECM-termelő sejtekké történő transzifferenciálódását, kontraktilitását, migrációját serkenti a TGFβ-útvonalon, valamint a Wnt-katein jelrendszeren keresztül. A CTHRC1 ígéretes terápiás célpont lehet a fibrosis megállításában idült májbetegségeknél, kevesebb mellékhatással, mint a TGFβ közvetlen gátlása, valamint biomarkerként szolgálhat a fibrosis monitorozásában, illetve az antifibroticus kezelés hatékonyságának megítélésében. Az oxidatív stressz szerepe a CTHRC1 expressziójában további vizsgálatokat igényel [50].

## Következtetés

A krónikus májbetegségek progressziójának folyamata összetett, nem is teljesen ismert minden részletében, több sejt elem, citokinek, kemokinek, adipokinek, hepatokinek vesznek részt benne. A folyamatot katalizálják, illetve a károsodást tovább rontják a szabad gyökös folyamatok, befolyásolja a mikroelemek koncentrációja, a bélflóra összetétele, valamint a kiváltott immunválasz is, amelyet genetikai és epigenetikai tényezők is szabályoznak.

A folyamatok megismerése, az oxidatív károsodások korai kimutatása, az endogén, exogén antioxidánsok, en-

zimek meghatározása a betegség progresszióját követheti. Számos *in vitro* oxidatív/nitrozostressz marker elérhető, de *in vivo* alkalmazhatóságukat csökkenti szenzitivitásuk, specificitásuk vagy adott esetben a mintavétel invazivitása. Alkalmazhatóságukat tovább korlátozza a szabad gyökök gyors féléletideje. A sejtet, szövetet, a szervezetet jellemző redoxállapot komplex, egy markerrel nem jellemezhető.

A májban zajló szabad gyökös folyamatokat sem lehet egy markerrel megbízhatóan jellemezni. Antioxidáns/

1. táblázat | A májbetegségek kialakulásában és progressziójában szerepet játszó, prooxidáns-antioxidáns egyensúlyt jellemző vizsgált markerek

	Prooxidáns	Antioxidáns
<b>Alkoholos májbetegség</b>		
Nem alkoholos zsírmájbetegség	Lipidperoxidok Hidroperoxidok 8-izoprosztán 4-hidroxinonenál Fehérje-karbonil Nitrotirozin DNS-oxidációs termékek (8-OH-dG) Tiobarbitursav-reaktív termékek Malondialdehid	Kataláz Szuperoxid-dizmutáz Glutation-peroxidáz Glutation-reduktáz Aszkorbinsav Glutation Ubikvinon α-tokoferol Tioredoxin Bilirubin
Idült hepatitis C-vírus-fertőzés	Malondialdehid 8-OH-dG	Szuperoxid-dizmutáz Glutation-peroxidáz Glutation
Autoimmun hepatitis	Malondialdehid 8-izoprosztán Protein-karbonil Hidroxinonenál	Összantioxidáns-kapacitás Szelén A-vitamin C-vitamin E-vitamin Glutation GSH/GSSG arány Glutation-peroxidáz Glutation-reduktáz Szuperoxid Kataláz
Primer biliaris cholangitis	Malondialdehid 8-izoprosztán 4-hidroxinonenál	Szelén Glutation A-vitamin C-vitamin E-vitamin Retinol α-tokoferol
Hereditaer haemochromatosis	Tiobarbitursav-reaktív termékek	α-tokoferol Aszkorbát Retinol
Wilson-kór	Nitrogén-oxid Malondialdehid	Összantioxidáns-status Glutation Tokoferol C-vitamin β-karotin

8-OH-dG = 8-hidroxi-deoxiguanozin; GSH/GSSG = glutation/glutation-diszulfid

prooxidáns markerek kombinálásával, egyéb kemokinek, citokinek, adipocitokinek koncentrációjának figyelembevételel, arányok, egyenletek létrehozásával a pontosság, fajlagosság javítható, amivel a betegség kórlefolyása nem invazív módon követhető, illetve a májbiopsziák száma csökkenthető.

Az idült májbetegségek kezelése bizonyítottan a kiváltó tényező eliminálását célozza meg (testsúlycsökkentés, az alkoholfogyasztás abbahagyása, direkt ható antivirális készítmények, kelátképzők), a progressziót befolyásoló kezelések intenzív kutatások tárgyai. Terápiás célpontot jelenthet (a teljesség igénye nélkül) az intestinalis bélflóra összetételének és aktivitásának befolyásolása (pre/probiotikumok, széklettranszplantáció), a fémioneltérések korrigálása (hepcidinagonista, cinkpótlás, króm-étrendkiegészítés), a fibrosis progressziójának lassítása (ECM-fehérjék, receptorok, enzimek, integrinek, CTHRC1, TGF $\beta$ -út vonal befolyásolása). Az egyénre szabott (perszonalizált), a májbetegségek progresszióját, regenerációját célzó kezelések (össejtek, siRNS-ek, mRNS-ek, circRNS-ek, epigenetikai folyamatok befolyásolása, DNS-metiláció, hisztonacetiláció, hiszton-metiltranszferázok), nanopartikulumok alkalmazása vagy a génterápia a jövő lehetőségei közé tartoznak.

A szabadgyök-terheléssel járó folyamatokban, így a májbetegségek megelőzésében és kezelésében az antioxidáns-kezelésnek, természetes vagy szintetikus antioxidánsok alkalmazásának létjogosultsága lehet. Több antioxidáns (például E-vitamin) hatékonyságát vizsgálták számos májbetegségben (idült HCV-fertőzés, alkoholos hepatitis, cirrhosis, nem alkoholos zsírmájbetegség); a biztató eredmények ellenére nem vonható le az a következtetés, hogy az antioxidánsok hatékony kezelési lehetőségek lehetnek, hatásuk megítélésére, követésére egy esetleges biomarker szintén hasznos lehet (*1. táblázat*).

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

**Szerzői munkamegosztás:** H. K.: Témafelvetés, irodalomkutatás, a kézirat megfogalmazása. E. A.: A kézirat megszövegezése. L. G., B. A., H. K.: A kézirat szakmai kontrollja. A cikk végső változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

**Érdekltségek:** A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Elpek GÖ. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: an update. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 7260–7276.
- [2] Manka P, Zeller A, Syn W K. Fibrosis in chronic liver disease: an update on diagnostic and treatment modalities. *Drugs* 2019; 79: 903–927.
- [3] Egresi A, Lengyel G, Somogyi A, et al. Various pathways leading to the progression of chronic liver diseases. [Az idült májbetegségek progressziójához vezető folyamatok.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 290–297. [Hungarian]
- [4] Fehér J, Lengyel G, Blázovics A. Oxidative stress in the liver and biliary tract diseases. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1998; 228: 38–46.
- [5] Hagymási K, Blázovics A, Lengyel G, et al. Investigation of redox homeostasis of liver in experimental and human studies. [A redox homeostasis vizsgálata a májban kísérletes és humán vizsgálatokban.] *Acta Pharm Hung.* 2004; 74: 51–63. [Hungarian]
- [6] Fehér J, Lengyel G. Silymarin in the prevention and treatment of liver diseases and primary liver cancer. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012; 13: 210–217.
- [7] Almeda-Valdes P, Aguilar Olivos NE, Barranco-Fragoso B, et al. The role of dendritic cells in fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 768071.
- [8] Neuman MG, Maor Y, Nanau RM, et al. Alcoholic liver disease: role of cytokines. *Biomolecules* 2015; 5: 2023–2034.
- [9] Saxena NK, Anania FA. Adipocytokines and hepatic fibrosis. *Trends Endocrinol Metab.* 2015; 26: 153–161.
- [10] Meex RC, Watt MJ. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol.* 2017; 13: 509–520.
- [11] Wasilewska N, Bobrus-Chociey A, Harasim-Symbor E, et al. Increased serum concentration of ceramides in obese children with nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.* 2018; 17: 216.
- [12] Bernsmeier C, van der Merwe S, Périanin A. Innate immune cells in cirrhosis. *J Hepatol.* 2020; 73: 186–201.
- [13] Hagymási K, Bacsárdi A, Egresi A, et al. The role of gut microbiota in chronic liver diseases, and treatment possibilities. [A bélflóra patofiziológiai jelentősége és szerepe mint terápiás célpont májbetegségekben.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 1465–1474. [Hungarian]
- [14] Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut–liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol.* 2020; 72: 558–577.
- [15] Gáspár Zs, Egresi A, Lengyel G, et al. Changes in endogenous metal element concentrations in various aetiologies of chronic liver disease. [Az endogén fémionok koncentrációjának változása különböző kórokú, idült májbetegségekben.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 917–923. [Hungarian]
- [16] Chien Y, Tsai PH, Lai YH, et al. CircularRNA as novel biomarkers in liver diseases. *J Chin Med Assoc.* 2020; 83: 15–17.
- [17] Ceni E, Mello T, Galli A. Pathogenesis of alcoholic liver disease: role of oxidative metabolism. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 17756–17772.
- [18] Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 16. [Correction: *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18.]
- [19] Teschke R. Alcoholic liver disease: current mechanistic aspects with focus on their clinical relevance. *Biomedicines* 2019; 7: 68.
- [20] Kong LZ, Chandimali N, Han YH, et al. Pathogenesis, early diagnosis, and therapeutic management of alcoholic liver disease. *Int J Mol Sci.* 2019; 20: 2712.
- [21] Ezhilarasan D. Oxidative stress is bane in chronic liver diseases: clinical and experimental perspective. *Arab J Gastroenterol.* 2018; 19: 56–64.
- [22] Hagymási K, Blázovics A, Lengyel G, et al. Oxidative damage in alcoholic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 13: 49–53.
- [23] Blázovics A, Fébel H, Bekő G, et al. Why do not polyphenols of red wine protect against the harmful effects of alcohol in alcoholism? *Acta Aliment.* 2019; 48: 358–364.
- [24] Blázovics A, Sárdi É. Methodological repertoire development to study the effect of dietary supplementation in cancer therapy. *Microchem J.* 2018; 136: 121–127.

- [25] Ore A, Akinloye OA. Oxidative stress and antioxidant biomarkers in clinical and experimental models of non-alcoholic fatty liver disease. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55: 26.
- [26] Spahis S, Delvin E, Borys JM, et al. Oxidative stress as a critical factor in nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. *Antioxid Redox Signal.* 2017; 26: 519–541.
- [27] Chen Z, Tian R, She Z, et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med.* 2020; 152: 116–141.
- [28] Pár A, Pár G. Immune response and oxidative stress in hepatitis C virus infection. [Immunválasz és oxidatív stressz hepatitisz C-vírus-infekcióban.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 1898–1903. [Hungarian]
- [29] Sevastianov VA, Voulgaris TA, Dourakis SP. Hepatitis C, systemic inflammation and oxidative stress: correlations with metabolic diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; 14: 27–37.
- [30] Fu N, Yao H, Nan Y, et al. Role of oxidative stress in hepatitis C virus induced hepatocellular carcinoma. *Curr Cancer Drug Targets* 2017; 17: 498–504.
- [31] Czaja AJ. Nature and implications of oxidative and nitrosative stresses in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2016; 61: 2784–2803.
- [32] Pemberton PW, Aboutwerat A, Smith A, et al. Oxidant stress in type I autoimmune hepatitis: the link between necroinflammation and fibrogenesis? *Biochim Biophys Acta* 2004; 1689: 182–189.
- [33] Kaffe ET, Rigopoulou EI, Koukoulis GK, et al. Oxidative stress and antioxidant status in patients with autoimmune liver diseases. *Redox Rep.* 2015; 20: 33–41.
- [34] Aboutwerat A, Pemberton PW, Smith A, et al. Oxidant stress is a significant feature of primary biliary cirrhosis. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1637: 142–150.
- [35] Grattagliano I, Calamita G, Cocco T, et al. Pathogenic role of oxidative and nitrosative stress in primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 5746–5759.
- [36] Mehta KJ, Farnaud SJ, Sharp PA. Iron and liver fibrosis: mechanistic and clinical aspects. *World J Gastroenterol.* 2019; 25: 521–538.
- [37] Young IS, Trouton TG, Torney JJ, et al. Antioxidant status and lipid peroxidation in hereditary haemochromatosis. *Free Radic Biol Med.* 1994; 16: 393–397.
- [38] Cash WJ, O'Neill S, O'Donnell ME, et al. Disordered vascular compliance in haemochromatosis. *Ir J Med Sci.* 2014; 183: 303–309.
- [39] Cash WJ, O'Neill S, O'Donnell ME, et al. Endothelial function, antioxidant status and vascular compliance in newly diagnosed *HFE* C282Y homozygotes. *Adv Med Sci.* 2014; 59: 28–33.
- [40] Dalgıç B, Sönmez N, Biberöglü G, et al. Evaluation of oxidant stress in Wilson's disease and non-Wilsonian chronic liver disease in childhood. *Turk J Gastroenterol.* 2005; 16: 7–11.
- [41] Selimoglu MA, Ertekin V, Turkan Y, et al. Serum nitric oxide levels in children with Wilson's disease. *Int J Clin Pract.* 2007; 61: 1530–1534.
- [42] Sinha S, Christopher R, Arunodaya GR, et al. Is low serum tocopherol in Wilson's disease a significant symptom? *J Neurol Sci.* 2005; 228: 121–123.
- [43] Kalita J, Kumar V, Misra UK, et al. Adjunctive antioxidant therapy in neurologic Wilson's disease improves the outcomes. *J Mol Neurosci.* 2020; 70: 378–385.
- [44] Egresi A, Lengyel G, Hagymási K. Options for non-invasive assessment of liver fibrosis based on clinical data. [A májfibrozis nem invazív jellemzésének lehetőségei a klinikai adatok tükrében.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 43–52. [Hungarian]
- [45] Castera L. Invasive and non-invasive methods for the assessment of fibrosis and disease progression in chronic liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011; 25: 291–303.
- [46] Arauz J, Ramos-Tovar E, Muriel P. Redox state and methods to evaluate oxidative stress in liver damage: from bench to bedside. *Ann Hepatology* 2016; 15: 160–173.
- [47] Li S, Wang X, Wu Y, et al. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine expression predicts hepatocellular carcinoma outcome. *Oncol Lett.* 2012; 3: 338–342.
- [48] Sun W, Wang Y, Zheng Y, et al. The emerging role of Sestrin2 in cell metabolism, and cardiovascular and age-related diseases. *Aging Dis.* 2020; 11: 154–163.
- [49] Kim KM, Yang JH, Shin SM, et al. Sestrin2: A promising therapeutic target for liver diseases. *Biol Pharm Bull.* 2015; 38: 966–970.
- [50] Muriel P. Fighting liver fibrosis to reduce mortality associated with chronic liver diseases: the importance of new molecular targets and biomarkers. *EBioMedicine* 2019; 40: 35–36.

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