

# Mekanismen för leverfibros klarnar alltmer

## Läkemedel mot själva fibrosprocessen i sikte



**ROLF HULTCRANTZ**, professor, verksamhetschef, Gastrocentrum Medicin, Karolinska Universitets-sjukhuset  
rolf.hultcrantz@karolinska.se

I en artikel i detta nummer av Läkartidningen beskriver Leif Carlsson och Åke Danielsson en nyupptäckt gen som är involverad i den process som leder till leverfibros och cirros. Levercirros är ett tillstånd som alltid varit fruktat på grund av de svåra komplikationer det leder till.

Stora framsteg har gjorts de senaste 20 åren då det gäller behandling av lever-sjukdomar. Hepatit C-viruset har identifierats, och vi kan nu i de flesta fallen framgångsrikt behandla sjukdomen. Mot hepatit B finns nu både vaccin och behandling. Vi har också förbättrat behandlingen av autoimmun hepatit, primär biliär cirros och primär skleroserande kolangit.

Dessutom har behandlingen av komplikationer till levercirros, t ex blödande esofagusvaricer och ascites, dramatiskt förbättrats.

### Leversjukdom stort problem

Den stora förändringen för hepatologin är naturligtvis att vi sedan flera decennier framgångsrikt kan utföra levertransplan-tationer. I en nyligen publicerad studie har Stokkeland och medarbetare visat att patienter som diagnostiseras med esofagusvaricer lever längre idag än om de diagnostiserats på 1970- eller 1980-talet [1].

Levercancer kan också betraktas som en komplikation till levercirros, eftersom cancer ofta uppstår i en redan cirrotisk lever. Ett flertal sjukdomar som leder till cirros, t ex hepatit B och C, hemokromatos, alfa-1-antitrypsinbrist och icke-alkoholorsakad steatohepatit (NASH), medför en betydande överskott för utveckling av hepatocellulär cancer. Risken beräknas till cirka 1–3 procent årligen hos dessa patienter [2].

Leversjukdom är fortfarande ett stort problem; som dödsorsak ligger den på tionde plats i de flesta västländer, och det utförs cirka 5 000 levertransplan-tationer i Europa varje år, varav ungefär 120 i Sverige.

### Stellatceller ger fibros

Trots att enorma framsteg gjorts inom hepatologin kvarstår det faktum att många patienter utvecklar cirros även om sjukdomen upptäcks i tidigt skede [3]. Det vore därför värdefullt att kunna påverka den fibrotiska processen även om sjukdomen primärt inte kan påverkas.

Forskningen om leverfibros har haft en mycket dynamisk fas de senaste tjugo åren sedan Scott Friedman i San Francisco beskrev att det var stellatceller och inte hepatocytter som stod för fibrosbildningen i levern [4].

Man har sedan med stor framgång isolerat dessa celler och beskrivit hur de uttrycker olika receptorer, framför allt beroende av cytokinet TGFβ (transformerande tillväxtfaktor β).

Vid en levercellsskada (vare sig det gäller hepatocytter eller gallgångsceller) sker en aktivering av makrofager som sedan via signaler med hjälp av cytokiner, främst tumörnekrosfaktor α (TNFα), interleukin 1 (IL-1) och interleukin 6 (IL-6) samt TGFβ, kommer att aktivera de sk stellatcellerna.

Stellatcellen är i vilande form en cell som lagrar in vitamin A och bygger upp det basalmembranliknande lager som hepatocytterna vilar på. Detta består av ett flertal glykoproteiner och kollagen typ IV.

Vid aktivering ändrar stellatcellen sin fenotyp till en fibroblastliknande cell (myofibroblast), bryter ned extracellu-

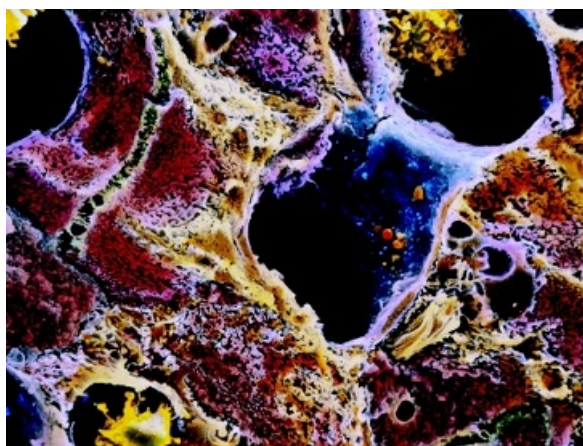


Foto: P. Motta/Science Photo Library

Levercirros är en yttersta konsekvens av den fibrotiska processen. Efter en 20-årig dynamisk forskningsfas, där grunderna i fibrosprocessen klarlagts, öppnas nu möjligheter att få fram ett antifibrotiskt läkemedel. Genen Lhx2 kan spela en nyckelroll.

lära matrix och bildar i stället kollagen typ I.

Stellatcellens lokalisation mellan endotelceller och hepatocytter och dess möjlighet att kontrahera sig gör att den kan skapa ett högre tryck i vena portae, dvs portal hypertension.

Den molekylära processen vid aktivering är till stora delar känd. Som vid många andra processer kan flera olika faktorer starta aktiveringen, och det finns säkert många som ännu inte är kända. Genom att jämföra genexpression i inaktiva och aktiva celler har man funnit en lång rad gener som deltar i aktiveringen [4].

### Svårt bevisa att cirros är reversibel

Under många år försökte man visa att le-

### ■ SAMMANFATTAT

**De flesta**, men inte alla, leversjukdomar kan behandlas, och prognosen för patienter med allvarlig leversjukdom har förbättrats.

**Inflammation** i levern leder till leverfibros och senare till levercirros, med komplikationer i form av encefalopati, portal hypertension och levercancer.

**Det vore önskvärt** att leverfibros kunde behandlas specifikt, och mycket talar nu för att detta blir möjligt i framtiden.

verfibros kan gå tillbaka, och ett flertal arbeten har nu påvisat att cirros är reversibel [5]. Detta är dock omdebatterat, eftersom diagnostiken av cirros fortfarande bygger på leverbiopsi, som utgör endast 1/50 000 av den totala levervolymen. Med denna metod kan man svårigen leda i bevis att cirrosen har försvunnit.

Det finns dock mycket som talar för att den fibrotiska processen kan vändas.

I detta nummer av Läkartidningen beskriver Leif Carlsson och Åke Danielsson en faktor som kan vara av betydelse. En gen benämnd Lhx2 visar sig vara uttryckt i stellatceller, och om genen slås ut (i knockoutmöss) utvecklar försöksdjuren kraftig leverfibros. Den s k transkriptionsfaktor som genen kodar för aktiverar således gener som bromsar uppkomsten av fibros.

Detta är naturligtvis oerhört intressant, eftersom aktivering av denna gen eventuellt skulle kunna påverka takten i fibrosutvecklingen.

### Effektivt läkemedel saknas ännu

Det ideala sättet att behandla leverfibros är givetvis att behandla orsaken till fibrosen och därmed stoppa bildning av mer bindväv. Det finns dock leversjukdomar

som vi inte alltid kan behandla framgångsrikt, t ex hepatit C hos vissa patienter, alkoholrelaterad leversjukdom och icke-alkoholorsakad steatohepatit. Vi skulle därför ha stor nytta av ett läkemedel som påverkar den fibrotiska processen i sig.

Dessutom vet vi att även om orsaken till cirros stoppas kan vi vara för sent ute, och svåra komplikationer till cirros kan uppkomma trots att progressionen av sjukdomen är stoppad.

Hur skall man då tänka sig att ett antifibrotiskt läkemedel skall fungera? I den nu publicerade studien menar författarna att fyndet av denna gen kan ge upphov till ett nytt läkemedel.

Tanken är bra, men frågan är hur denna gen skall påverkas. Genterapi är fortfarande inte praktiskt använt, förutom vid enstaka ärftliga sjukdomar. Dock har man lyckats med att föra in vissa gener (s k metalloproteinaser), som deltar i en antifibrotisk process med viss effekt hos försöksdjur.

Fibros är en utdragen, långsam process som kräver långvarig medicinering. Andra medel som prövats är silymarin, halifuginon och pentoxifyllin, vilka också visats kunna påverka leverfibros hos försöksdjur.

Ett stort problem vid dessa studier är dels att fibros är en långsam process, vilket kräver lång observationstid under en behandling, dels att våra metoder att mäta leverfibros är dåliga.

Vi saknar tyvärr ännu ett effektivt antifibrotiskt läkemedel, men mycket talar för att vi i framtiden kommer att kunna behandla leverfibros.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

### REFERENSER

1. Stokkeland K, Brandt L, Ekblom A, Hultcrantz R. Improved prognosis for patients hospitalized with esophageal varices in Sweden 1969–2002. *Hepatology*. 2006;43(3):500–5.
2. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42(5):1208–36.
3. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997; 349:825–32.
4. Friedman SL. Mechanisms of disease: Mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications [review]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2004;1(2):98–105.
5. Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis – fact or fantasy? *Hepatology*. 2006;43 (2 Suppl 1):S82–8.

annons