



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

Β΄ Χειρουργική Κλινική, Π.Ν.Α. «Αρεταίειο».

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ»

MSc: “Surgical Oncology”

Διευθυντές και Επιστημονικοί Υπεύθυνοι

Γεώργιος Κ. Ζωγράφος, Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ

Γεώργιος Ε. Πολυμενέας, Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ

Τίτλος ΜΔΕ «ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΙΑΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΗΠΑΤΕΚΤΟΜΗ»

“Liver regeneration following hepatectomy”

Όνομα: Κωνσταντίνος Γ. Ζωγράφος

Αρ. μητρώου: 20161066

Επάγγελμα/ή Ιδιότητα: ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ,

Γ.Ν.Α «ΛΑΙΚΟ», Α΄ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

Επιβλέπων Καθηγητής: Κωνσταντίνος Τούτουζας, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2019



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

Β΄ Χειρουργική Κλινική, Π.Ν.Α. «Αρεταίειο».

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ»

MSc: “Surgical Oncology”

Διευθυντές και Επιστημονικοί Υπεύθυνοι

Γεώργιος Κ. Ζωγράφος, Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ

Γεώργιος Ε. Πολυμενέας, Καθηγητής Χειρουργικής ΕΚΠΑ

Τίτλος ΜΔΕ «ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΙΑΚΗ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΗΠΑΤΕΚΤΟΜΗ»

“Liver regeneration following hepatectomy”

Όνομα: Κωνσταντίνος Γ. Ζωγράφος

Αρ. μητρώου: 20161066

Επάγγελμα/ή Ιδιότητα: ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ,

Γ.Ν.Α «ΛΑΙΚΟ», Α΄ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

Κωνσταντίνος Τούτουζας, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ (Επιβλέπων)

Δημήτριος Θεοδώρου, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Νικόλαος Αλεξάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ 2019

Πίνακας περιεχομένων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
ABSTRACT.....	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
ΚΥΡΙΩΣ ΜΕΡΟΣ.....	8
Ανατομία του Ήπατος.....	8
Φυσιολογία του ήπατος.....	12
Ηπατική ανεπάρκεια	13
ΟΞΕΙΑ ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.....	13
ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.....	13
ΑΙΤΙΑ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ	15
ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ.....	16
ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	16
ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ (signaling mechanisms).....	19
Η ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΠΡΟΔΡΟΜΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ STEM CELLS ΣΤΗΝ ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	22
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	24
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	25

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αισθάνομαι ιδιαίτερη υποχρέωση να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στους Διευθυντές και Επιστημονικούς Υπεύθυνους του ΠΜΣ: «Χειρουργική Ογκολογία» της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, στον επιβλέποντα της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής Καθηγητή κ. Τούτουζα, καθώς και στα εκλεκτά μέλη του προγράμματος για την ανάθεση του θέματος και για τη πολύτιμη καθοδήγηση καθ' όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αναγέννηση του ήπατος μετά από μερική ηπατεκτομή αποτελεί ένα ερευνητικό πεδίο που εγείρει έντονο επιστημονικό ενδιαφέρον και μελετάται από κλινικούς ιατρούς, χειρουργούς και επιστήμονες εδώ και δεκαετίες, λαμβάνοντας υπ' όψιν πως η αποσαφήνιση των μηχανισμών που εμπλέκονται στην αναγέννηση του ήπατος μπορεί να αξιοποιηθεί για την ανεύρεση νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων στην ηπατική ανεπάρκεια. Η αναγέννηση ιστών είναι όμως μία ιδιαίτερα πολύπλοκη διαδικασία, καθώς εμπλέκονται πληθώρα μορίων, όπως οι κυτοκίνες, οι αυξητικοί παράγοντες και μονοπάτια σηματοδότησης. Η παρούσα ανασκόπηση έχει σκοπό να μελετήσει την αναγεννητική ανταπόκριση του ήπατος μετά από ηπατεκτομή. Παράλληλα, περιγράφεται η λειτουργία και η ανατομία του ανθρώπινου ήπατος, συζητείται η μοριακή βάση της αναγέννησης του ήπατος, διασαφηνίζονται οι μηχανισμοί που μεσολαβούν στη διαδικασία αυτή, περιγράφεται ο ρόλος των ηπατικών προγονικών κυττάρων, καθώς και οι αναπτυξιακές οδοί σηματοδότησης και τα ρυθμιστικά μόρια που εμπλέκονται στην αποκατάσταση του ηπατικού παρεγχύματος μετά από χειρουργική εκτομή.

Λέξεις κλειδιά: προγονικά ηπατικά κύτταρα, αναγέννηση ήπατος, ηπατική ανεπάρκεια, ηπατεκτομή

ABSTRACT

Liver regeneration after partial hepatectomy is a medical field that has been extensively studied by clinicians, surgeons, and researchers for decades. Efforts to deeply comprehend the process of regeneration are being made, in order to discover novel therapies for liver failure. However, tissue regeneration is a complex process, controlled by multiple factors, including cytokines, growth factors, and developmental signaling pathways. The aim of the present review is to highlight recent data on liver regenerative response following hepatectomy. In this study we will also discuss the function, physiology and anatomy of liver, present the complex molecular mechanisms of liver regeneration, elucidate the specific mechanisms and regulatory molecules involved in this well-orchestrated process, describe the role of hepatic progenitor cells and elaborate the cellular signaling pathways required to ensure liver restoration.

Key words: hepatic progenitor cell; liver regeneration; liver failure; hepatectomy

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ηπατική ανεπάρκεια είναι η αδυναμία του ήπατος να επιτελέσει τις φυσιολογικές συνθετικές και μεταβολικές του λειτουργίες. Διαφοροποιείται σε δύο υποκατηγορίες, στην οξεία και την χρόνια μορφή(1). Ός οξεία ηπατική ανεπάρκεια, αναφέρεται η εμφάνιση σοβαρής ηπατικής βλάβης, με διαταραχή της συνθετικής λειτουργίας και εγκεφαλοπάθεια, σε διάστημα οκτώ εβδομάδων από την εμφάνιση των συμπτωμάτων σε προηγουμένως υγιές άτομο, ή σε διάστημα δύο εβδομάδων από την εμφάνιση ίκτερου σε άτομο με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο. Ός χρόνια ηπατική ανεπάρκεια ορίζεται η προοδευτική καταστροφή του παρεγχύματος του ήπατος και η διαδικασία την αναγέννησης , η οποία οδηγεί προοδευτικά σε ίνωση και τελικά σε κύρρωση του ήπατος (2). Σε πολλές περιπτώσεις στον όρο χρόνια ηπατική ανεπάρκεια αναφέρεται απευθείας η κίρρωση.

Το ήπαρ ως όργανο έχει την μοναδική ικανότητα της φυσικής αναγέννησης ελλείποντος ιστού. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω διαφόρων παραγόντων όπου θα αναλύσουμε στα πλαίσια της παρούσας ανασκόπησης. Παρ' όλ' αυτά, αυτό δεν αποτελεί αληθή αναγέννηση αλλά μάλλον αντιρροπιστική ανάπτυξη (5). Οι λοβοί που έχουν αφαιρεθεί δεν αναπτύσσονται ξανά και η αναγέννηση του ήπατος αφορά την αποκατάσταση της λειτουργίας του και όχι της φυσιολογικής του δομής. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την αληθή αναγέννηση, όπου αποκαθίστανται τόσο η λειτουργικότητα όσο και η μορφή.



ΚΥΡΙΩΣ ΜΕΡΟΣ

Ανατομία του Ήπατος

Το ήπαρ είναι ένα όργανο χρώματος κοκκινωπού καφέ, με τέσσερις λοβούς, διαφορετικού μεγέθους και σχήματος. Το ανθρώπινο ήπαρ φυσιολογικά έχει βάρος 1.4–1.6 kg (3.1–3.5 lb),[2] και αποτελεί περίπου το 2% του συνολικού βάρους του σώματος. Καταλαμβάνει ολόκληρο το δεξιό υποχόνδριο, τμήμα του ιδίως επιγαστρίου καθώς επίσης και τμήματα του αριστερού υποχονδρίου. Το σχήμα του μοιάζει με σφήνα με τη βάση προς τα δεξιά και την κορυφή προς τα αριστερά.

Διακρίνονται 3 χείλη (πρόσθιο, δεξιό και αριστερό) και 3 επιφάνειες (άνω, κάτω και οπίσθια). Στην κάτω επιφάνεια του ήπατος υπάρχουν οι πύλες δια των οποίων εισέρχονται η πυλαία φλέβα και η ηπατική αρτηρία και εξέρχεται ο χοληδόχος πόρος (3).

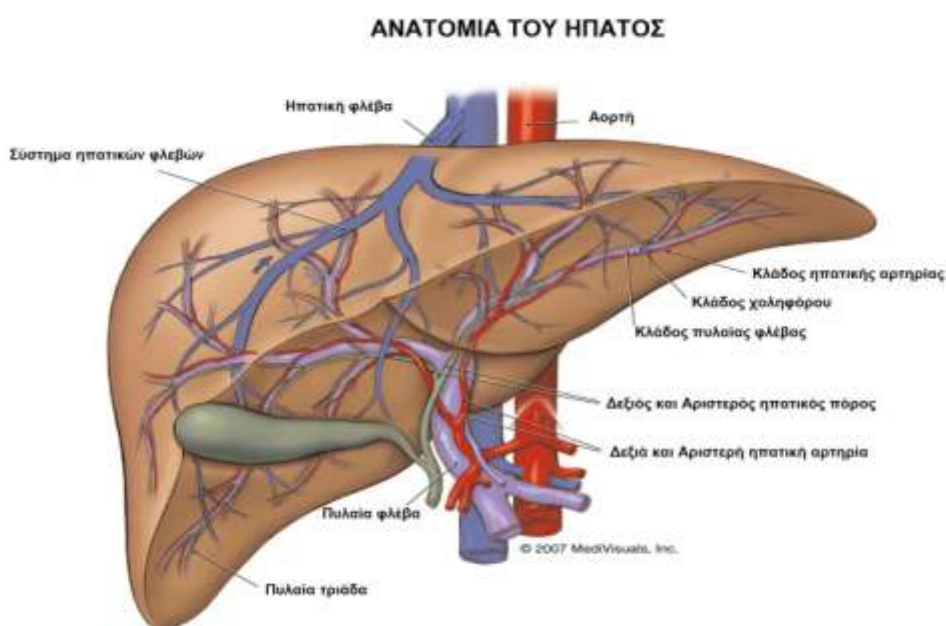
Παραδοσιακά η μακροσκοπική ανατομική διαιρεί το ήπαρ σε τέσσερις λοβούς βασιζόμενη στα επιφανειακά χαρακτηριστικά. Ο δρεπανοειδής σύνδεσμος είναι ορατός από την πρόσθια επιφάνεια του ήπατος και χωρίζει το ήπαρ σε δεξί και αριστερό ανατομικό λοβό. Αν ανασπαστεί το ήπαρ, για να αποκαλυφθεί η οπίσθια επιφάνεια του, παρατηρούνται άλλοι δύο λοβοί μεταξύ στον δεξιό και τον αριστερό. Αυτοί είναι ο κερκοφόρος (προς τα άνω) και ο τετράπλευρος (προς τα κάτω).

Στην οπίσθια επιφάνεια οι λοβοί διαχωρίζονται από τον φλεβώδη σύνδεσμο και το στρογγύλο σύνδεσμο του ήπατος (αριστερά βρίσκεται ο αριστερός λοβός), η εγκάρσια σχισμή (ή πύλη του ήπατος) χωρίζει τον κερκοφόρο από τον τετράπλευρο λοβό και η δεξιά οβελιαία αύλακα, που υποδέχεται τη διερχόμενη κάτω κοίλη φλέβα, χωρίζει αυτούς τους δύο λοβούς από τον δεξιό λοβό του ήπατος.

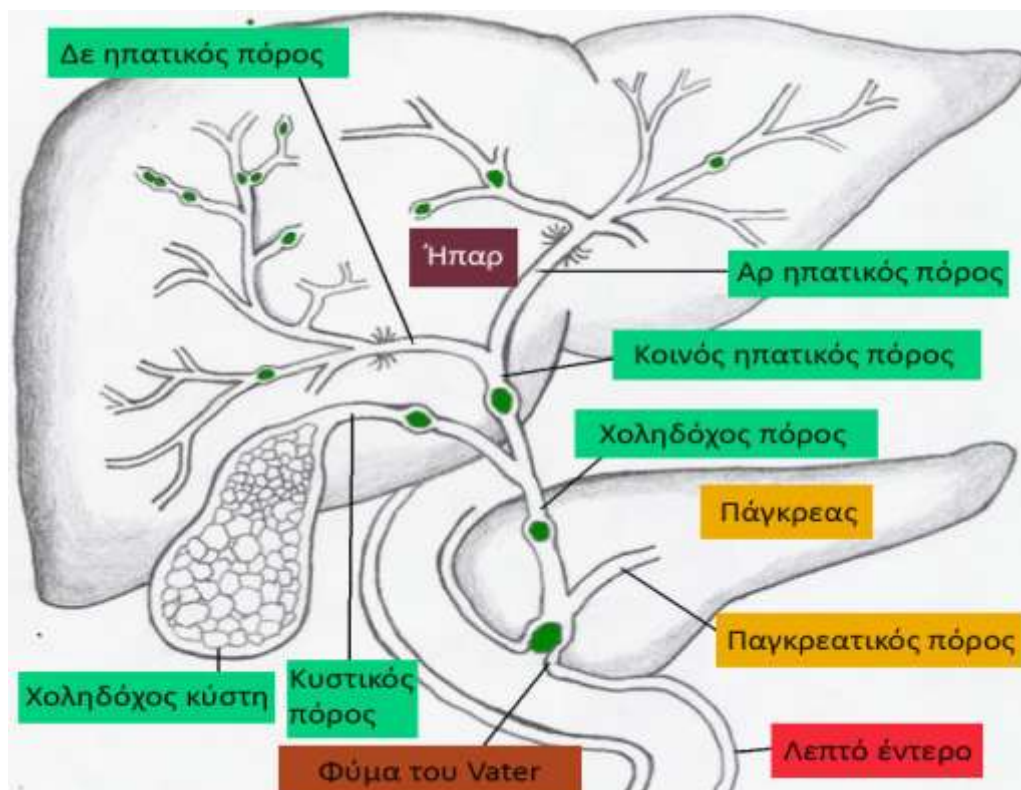
Το μεγαλύτερο μέρος του ήπατος περιβάλλεται από περιτόναιο (μια λεπτή, διπλή μεμβράνη, που αποτρέπει την τριβή με τα άλλα όργανα), εκτός από ένα τμήμα που έρχεται σε άμεση επαφή με το διάφραγμα (την αποκαλούμενη γυμνή περιοχή). Το περιτόναιο αναδιπλώνεται για να σχηματίσει το δρεπανοειδή σύνδεσμο και το δεξί και αριστερό τριγωνικό σύνδεσμο του ήπατος. Οι συγκεκριμένοι σύνδεσμοι δε σχετίζονται σε καμία περίπτωση με τους αληθείς ανατομικούς συνδέσμους των αρθρώσεων και ουσιαστικά δεν έχουν λειτουργική

σημασία, αλλά αποτελούν εύκολα αναγνωρίσιμα ανατομικά όρια. Εξαίρεση αποτελεί ο δρεπανοειδής σύνδεσμος, που συνδέει το ήπαρ με το οπίσθιο τμήμα του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος.

Το ήπαρ έχει διπλή αιματική παροχή, από την πυλαία φλέβα και από την ηπατική αρτηρία. Η πυλαία φλέβα, που παρέχει περίπου το 75% της αιματικής παροχής στο ήπαρ, μεταφέρει φλεβικό αίμα από το σπλήνα, από το γαστρεντερικό σωλήνα και τα επιμέρους όργανα που το αποτελούν. Η ηπατική αρτηρία συνεισφέρει το υπόλοιπο 25% της αιματικής παροχής και μεταφέρει αρτηριακό αίμα στο ήπαρ. Οξυγόνο παρέχεται και από τις 2 πηγές αιμάτωσης. Με αυτόν τον τρόπο, οι απαιτήσεις σε οξυγόνο καλύπτονται περίπου εξ ημισίας από την πυλαία φλέβα και την ηπατική αρτηρία.⁽⁴⁾ Το αίμα περνά διαμέσου των κολποειδών τριχοειδών και διοχετεύεται στο κεντρικό φλεβίδιο κάθε λοβίου. Τα κεντρικά φλεβίδια ενώνονται σε ηπατικές φλέβες, οι οποίες και εγκαταλείπουν το ήπαρ.



Επιπροσθέτως, το ήπαρ ως όργανο είναι υπεύθυνο για την παραγωγή της χολής, η οποία συλλέγεται στα χοληφόρα σωληνάκια, τα οποία συνενώνονται για να σχηματίσουν τους χοληφόρους πόρους. Μέσα στο ήπαρ αυτοί οι πόροι ονομάζονται ενδοηπατικοί χοληφόροι πόροι, ενώ όταν εξέλθουν από αυτό αναφέρονται ως εξωηπατικοί. Οι ενδοηπατικοί πόροι τελικά αποχετεύονται στο δεξιό και αριστερό ηπατικό πόρο, οι οποίοι συνενώνονται για να σχηματίσουν τον κοινό ηπατικό πόρο. Ο κυστικός πόρος από τη χοληδόχο κύστη συμβάλλει με τον κοινό ηπατικό για να σχηματίσει τον κοινό χοληδόχο πόρο. Ο κοινός χοληδόχος πόρος και ο παγκρεατικός πόρος εκβάλλουν μαζί στο δεύτερο τμήμα του δωδεκαδάκτυλου, στο φύμα του Vater.



Φυσιολογία του ήπατος

Το ήπαρ ως όργανο διενεργεί ένα μεγάλο φάσμα λειτουργιών, καθιστώντας το ως απαραίτητο όργανο για την ζωή. Πιο συγκεκριμένα, είναι υπεύθυνο για: α) την παραγωγή και απελευθέρωση του μεγαλύτερου μέρους της παραγόμενης χολής, μέσω του χοληδόχου πόρου, στο δωδεκαδάκτυλο, και ένα μέρος στην χοληδόχο κύστη, β) τη σύνθεση των αμινοξέων, γ) τον μεταβολισμό των υδατανθράκων μέσω της Γλυκονεογένεσης (σύνθεση γλυκόζης από συγκεκριμένα αμινοξέα, γαλακτικό οξύ ή γλυκερόλη), της Γλυκογονόλυσης (της αποδόμησης του γλυκογόνου σε γλυκόζη) και της Γλυκογονογένεσης (της σύνθεσης γλυκογόνου από γλυκόζη), δ) την σύνθεση και αποδόμηση των πρωτεϊνών, 5) την παραγωγή παραγόντων πήξης (I, II ,V, VII, IX, X και XI) και τις πρωτεΐνες C, S και αντιθρομβίνη, 6) την παραγωγή θρομβοποιητίνης (γλυκοπρωτεϊνική ορμόνη που ρυθμίζει την παραγωγή αιμοπεταλίων από το μυελό των οστών), 7) τον ινσουλινόμορφο αυξητικό παράγοντα 1 (IGF-1), μια πολυπεπτιδική πρωτεϊνική ορμόνη που παίζει σημαντικό ρόλο στην σωματική αύξηση στα παιδιά και συνεχίζει να έχει αναβολική δράση στους ενήλικες. 8) την σύνθεση αλβουμίνης, το κύριο ωσμωτικό συστατικό του πλάσματος του αίματος, 9) τη σύνθεση του αγγειοτενσινογόνου, μια ορμόνη υπεύθυνη για την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, όταν ενεργοποιείται από τη ρενίνη, ένα ένζυμο που απελευθερώνεται όταν οι νεφροί ανιχνεύουν ελαττωμένη αρτηριακή πίεση, 10) το ανοσοποιητικό σύστημα, στο οποίο συμβάλλει μέσω του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, το οποίο περιλαμβάνει πολλά ανοσοϊκανά κύτταρα, που λειτουργούν σαν κόσκινο για αντιγόνα και μεταφέρονται μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας, 11) την αποθήκευση πλήθους ουσιών,

συμπεριλαμβανομένων της γλυκόζης (με μορφή γλυκογόνου), βιταμίνη A (απόθεμα για 1-2 χρόνια), βιταμίνη D (για 1-4 μήνες), βιταμίνη B12 (για 1-3 χρόνια), σίδηρο και χαλκό.

Επιπροσθέτως, το ήπαρ εκτός των ανωτέρω λειτουργιών, είναι υπεύθυνο για την αποδόμηση διαφόρων ορμονών, όπως της ινσουλίνης (παράγεται από τα β-κύτταρα στις νησίδες του Langerhans στο πάγκρεας), καθώς επίσης και τον μεταβολισμό της πλειονότητας των φαρμακευτικών ουσιών.

Ηπατική ανεπάρκεια

Το ήπαρ, λόγω του ευρέος φάσματος των λειτουργιών, όπως αναφέραμε παραπάνω, υπόκειται σε διαφόρου βαθμού βλαπτικές επιδράσεις (φαρμακευτικές ουσίες, ιοί, τοξίνες κλπ) που οδηγούν σε δυσλειτουργία που χαρακτηρίζεται ως «ηπατική ανεπάρκεια».

Υπάρχουν διαφόρου βαθμού βλάβες στο ήπαρ που κατηγοριοποιούνται ως εξής:

ΟΞΕΙΑ ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η εμφάνιση της οξείας ανεπάρκειας συμβαίνει ταχέως (λίγες ημέρες ή εβδομάδες), μπορεί να μην παρουσιάζει πρόδρομα συμπτώματα και μπορεί να οφείλεται σε εξωγενείς τοξικούς παράγοντες ή υπερδοσολογία φαρμακευτικών ουσιών.

ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

Η εμφάνισή της γίνεται σταδιακά και μπορεί να χρειαστούν μήνες ή ακόμη και χρόνια για να παρουσιάσει ο ασθενής κλινικά συμπτώματα. Συνυπάρχει φλεγμονή που οδηγεί στην ανάπτυξη ουλώδη ιστού στο

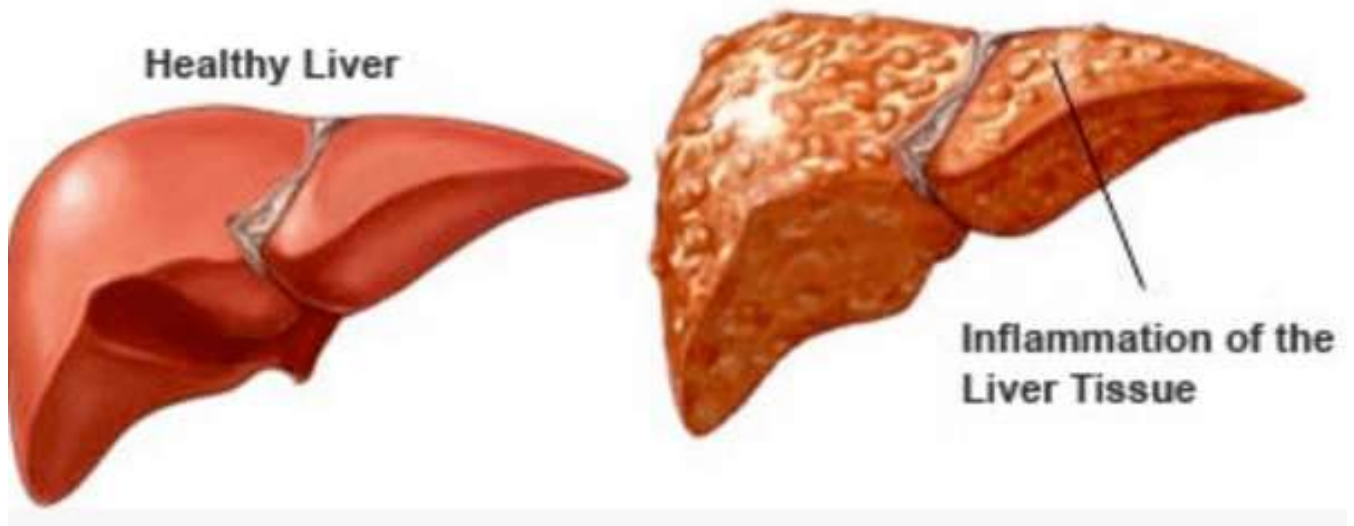
ηπατικό παρέγχυμα που σταδιακά αντικαθιστά τον φυσιολογικό ιστό και οδηγεί σε χρόνια ανεπάρκεια. Οι κατηγορίες χρόνιας ανεπάρκειας περιλαμβάνουν:

Βλάβες που οφείλονται στην χρόνια κατανάλωση αλκοόλης . Συγκεκριμένα αφορούν την (α) αλκοολικής αιτιολογίας λιπώδη εκφύλιση του ήπατος (β) την αλκοολική ηπατίτιδα και (γ) την αλκοολική κίρρωση του ήπατος.

(α) Η λιπώδης εκφύλιση του ήπατος αφορά την εναπόθεση λιπιδίων κυττάρων στο ήπαρ. Σχετίζεται με την κατανάλωση αλκοόλης και την παχυσαρκία.

(β) Στην αλκοολική ηπατίτιδα συνυπάρχουν εναπόθεση λιπιδίων κυττάρων, αναπτυξη φλεγμονή και παραγωγή ουλώδους ιστού. Σύμφωνα με την American Liver Foundation μπορεί να παρουσιαστεί μέχρι 35% των ατόμων που καταναλίσκουν σημαντικές ποσότητες αλκοόλης .

(γ) Η αλκοολική κίρρωση θεωρείται ως η πιο σοβαρή μορφή και μπορεί να παρουσιαστεί στο 10-20 % των ατόμων που καταναλίσκουν σημαντικές ποσότητες αλκοόλης (6,7).



ΑΙΤΙΑ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ

Η οξεία ανεπάρκεια μπορεί να εμφανιστεί ταχύτατα (οξεία κεραυνοβόλος μορφή) και στις ΗΠΑ συνήθως συσχετίζεται με υπερδοσολογία ακεταμινοφαίνης . Οφείλεται σε υπερδοσολογία συνταγογραφούμενων φαρμάκων, συμπληρωμάτων (herbal), ιογενείς λοιμώξεις (ηπατίτιδες A, B, C), τοξίνες και αυτοάνοσα νοσήματα.

Η χρόνια ανεπάρκεια αιτιολογικά σχετίζεται με την αλκοολική νόσο του ήπατος (alcohol-related liver disease - ARLD). Επίσης η ηπατίτιδα – C σχετίζεται συχνότερα με την ανάπτυξη ανεπάρκειας σε σχέση με τις ηπατίτιδα τύπου A ή B.

Αλλα αίτια συμπεριλαμβάνουν : αιμοχρωμάτωση , κυστική ίνωση, νόσο του Wilson, ατρησία χοληφόρων , γαλακτοζαιμία, σύνδρομο Alagille , αυτοάνοση ηπατίτιδα, πρωτοπαθή χολική κίρρωση, πρωτοπαθή

σκληρυντική χολαγγειίτιδα, σύφιλη, σχιστοσωμίαση, και χημειοθεραπεία (με μεθοτρεξάτη).

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

Τα κλινικά σημεία της νόσου μπορεί να είναι άτυπα και συμπεριλαμβάνουν ναυτία, απώλεια όρεξης, κόπωση, διάρροια , ίκτερο, απώλεια βάρους, εκχυμώσεις και αιμορραγίες, περιφερική αγγειοπάθεια, οίδημα κάτω άκρων, ασκίτη, κνησμό , ατροφία όρχεων και γυναικομαστία στους άρρενες, απώλεια προσανατολισμού, υπνηλία, κώμα.

Επίσης ο ασθενής μπορεί να παρουσιάσει πυλαία υπέρταση, διόγκωση του σπλήνα, γαστρική αιμορραγία και νεφρική ανεπάρκεια, καθώς και επιπλοκές όπως συχνές φλεγμονές, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, κατάγματα οστών, πολυοργανική νόσο και αυξημένη εμφάνιση καρκίνου του ήπατος.

Η διαγνωστική προσέγγιση περιλαμβάνει τις σύγχρονες απεικονιστικές μεθόδους (CT Scan, MRI, US) .Η τελική διάγνωση γίνεται με ιστοπαθολογική εξέταση ηπατικού ιστού μετά απο βιοψία.

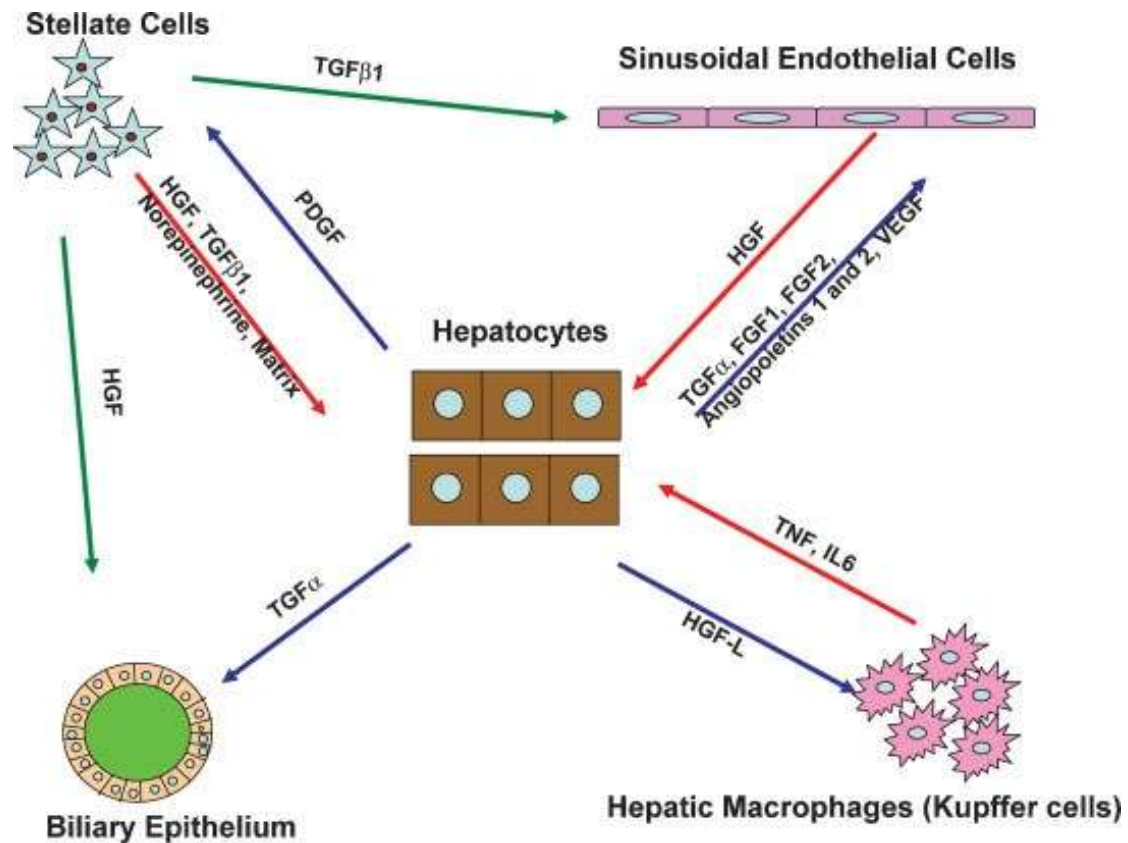
ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Ως γνωστό το ήπαρ είναι όργανο με αυξημένη αναγεννητική ικανότητα και πολύπλοκες και πολλαπλές λειτουργίες. Η αναγεννητική ικανότητα του ήπατος έχει συζητηθεί απο τους αρχαιότατους χρόνους (μυθος του Προμηθέα στην αρχαία ελληνική φιλολογία, ευρήματα στη Βαβυλώνα και την Ρώμη) και το φαινόμενο αυτό εξακολουθεί να μελετάται

ερευνητικά μέχρι σήμερα. Διαχωρίζεται σε τρεις κύριες φάσεις που περιλαμβάνουν: (α) τη φάση έναρξης ή εκκίνησης κατά την οποία αναφέρεται υπερέκφραση συγκεκριμένων γονιδίων για την προετοιμασία των ηπατικών κυττάρων να εισέλθουν στη Φάση S κυτταρικού κύκλου, κατά την οποία λαμβάνει χώρα η αντιγραφή, (β) τη φάση πολλαπλασιασμού στην οποία τα ηπατικά κύτταρα υφίστανται μια σειρά διαδοχικών κύκλων κυτταρικής διαίρεσης και πολλαπλασιασμού και τέλος, (γ) τη φάση τερματισμού, η οποία δρα ως μοριακό φρένο για να σταματήσει η αναγεννητική διαδικασία και να αποτραπεί η υπερανάπτυξη του ηπατικού ιστού. Πρόκειται για μία αυστηρώς συντονισμένη διεργασία, που ελέγχεται από κυτοκίνες, αυξητικούς παράγοντες και μονοπάτια σηματοδότησης. (8)

Συγκεκριμένα, μέσω της μελέτης της μερικής ηπατεκτομής (αφαίρεση ανω των 2/3 του ήπατος- PHx) σε πειραματόζωα (καθώς και με την χορήγηση ηπατοτοξικών χημικών στα πειραματόζωα), οι ερευνητές μπόρεσαν να μελετήσουν σε βάθος την αναγεννητική δραστηριότητα του ήπατος. Η PHx επιδρά ως “σκανδαλη”(trigger) στην έναρξη σειράς γεγονότων που αρχίζουν στα πρώτα 5 λεπτά και ολοκληρώνονται μέσα σε 5-7 ημέρες για τα ηπατικά κύτταρα (και περιλαμβάνουν σύνθεση DNA, περιορισμένη απόπτωση και πολλαπλασιασμό των κυττάρων με κατεύθυνση από τις περι-πυλαίες προς τις περι-κεντρικές περιοχές κάθε ηπατικού λοβίου (lobule). Ο πολλαπλασιασμός των επιθηλιακών(biliary epithelial) κυττάρων ξεκινάει την 2η-3η ημέρα και ολοκληρώνεται 5-7 ημέρες μετά την PHx. Ο μηχανισμός αυτός δεν έχει ακόμη πλήρως μελετηθεί. Η κινητική του πολλαπλασιασμού των αστεροειδών κυττάρων (stellate cells) δεν έχει πλήρως ερευνηθεί. Είναι σημαντικό το ότι η αναγέννηση του ήπατος ολοκληρώνεται σε 5-7 ημέρες για τα

πειραματόζωα (8-15 ημέρες στον άνθρωπο) και πραγματοποιείται με την μεσολάβηση των ώριμων ηπατικών κυττάρων και όχι ενός υποπληθυσμού βλαστικών κυττάρων (stem cells).



Οι μηχανισμοί μεταξύ των ηπατικών κυττάρων που ενεργοποιούνται κατά την αναγέννηση του ήπατος

Αναπαραγωγή από την εργασία: Michalopoulos G. Liver regeneration .J. Cell. Physiol. 213: 286–300, 2007 (9).

Ενα πρότυπο των αλληλεπιδράσεων που ενεργοποιείται σε διάφορα στάδια της αναγέννησης του ήπατος, με βάση την παραγωγή αυξητικών παραγόντων και κυτοκινών (με παρακρινή δράση) εμφανίζεται στο ανωτέρω Σχήμα.

Συμπερασματικά η πειραματική μερική ηπατεκτομή μπορεί να θεωρηθεί ως τύπος « ηπατικού τραύματος» και η διαδικασία της

αναγέννησης ως μέρος της «επούλωσης» του ήπατος. Ως εκ τούτου πολλοί από τους μηχανισμούς που ενεργοποιούνται προσομοιάζουν με αυτούς της επούλωσης (wound healing) όπως παρουσιάζονται σε διάφορους ιστούς. Η βασική διαφορά με τους άλλους ιστούς όμως είναι ότι οι μηχανισμοί αυτοί ενεργοποιούνται σε όλο το ηπατικό παρέγχυμα (9).

Επίσης μεταβολές έχουν ανευρεθεί και σε μελέτη κυτταρομετρίας ροής (flow cytometry) στο περιφερικό αίμα σε 11 δότες ήπατος, 12 ώρες μετά μερική ηπατεκτομή (PH) σε σύγκριση με τις προεγχειρητικές τιμές (10) . Το % ποσοστό των CD133+ κυττάρων μετεγχειρητικά ευρέθηκε αυξημένο καθώς και τα immunoselected CD133+ cells παρουσίασαν χαρακτηριστικά of μυελομονοκυτταρικών προάγγελων σε κυτταρική καλλιέργεια . Επιπροσθέτως φαίνεται ότι η μερική ηπατεκτομή (PH) κινητοποιεί ένα όρισμένο πληθυσμό κυττάρων (myelomonocytic precursors) τα οποία δυνητικά παρουσιάζουν ηπατική διαφοροποίηση in vitro (10).

ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗΣ (signaling mechanisms)

Προτείνεται ότι η αρχική αντίδραση γίνεται στο επίπεδο της ενεργοποίησης των κυτοκινών (cytokine cascade) στα κύτταρα του Kupffer, που στη συνέχεια ενεργοποιεί αυξητικούς παράγοντες και μεταβολικές οδούς στα ηπατοκύτταρα. Τα μη-παρεγχυματικά κύτταρα (stellate, vascular and biliary endothelial cells) ακολουθούν τα ηπατοκύτταρα και πολλαπλασιάζονται μέσω άλλων μηχανισμών σηματοδότησης. Οι κυτοκίνες ενεργοποιούν την μετάβαση απο το

στάδιο G0 to G1, και στη συνέχεια πολλαπλοί μηχανισμοί υποστηρίζουν την μετάβαση σε επόμενα στάδια του κυτταρικού κύκλου. Οι αυξητικοί παράγοντες που συμμετέχουν είναι πολυάριθμοι και συχνά αλληλοεπικαλύπτονται.

Η σηματοδότηση από τον Hepatocyte Growth Factor (HGF) εμφανίζεται ως ένας σημαντικός συνεισφέρων μηχανισμός, που έχει ευρύτατα μελετηθεί, μετά την πειραματική μερική ηπατεκτομή (PHx).

Επίσης ο ίδιος ο Epidermal Growth Factor (EGF) καθώς και οι Epidermal Growth Factors Receptors (EGFR) ligands καθώς και οι υποδοχείς τους αποτελούν μέρος ενός πολύπλοκου συστήματος σηματοδότησης. Ο EGF εισέρχεται στο ήπαρ μέσω της πυλαίας κυκλοφορίας, παράγεται στους αδένες του Brunner στο δωδεκαδάκτυλο, και οι κατεχολαμίνες επιδρούν (αυξάνουν) την παραγωγή του. Σε υγιή πειραματόζωα ο EGF προάγει τον πολλαπλασιασμό των ηπατοκυττάρων.

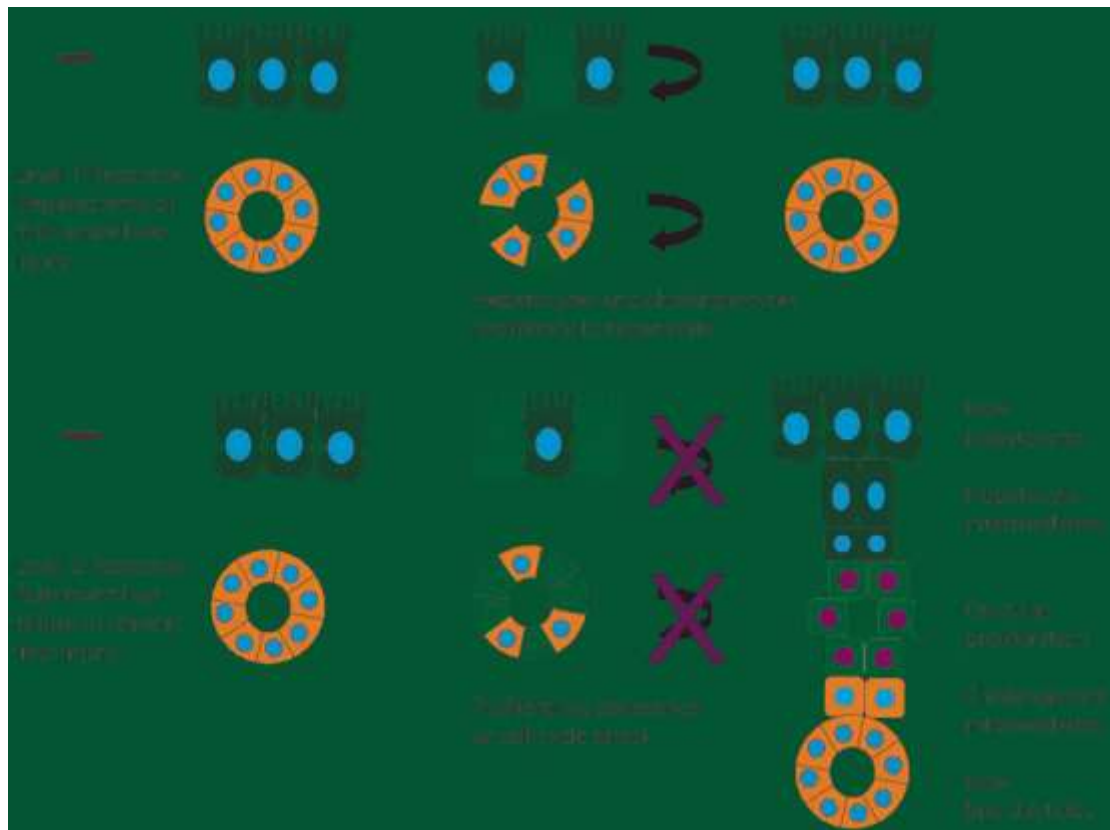
Άλλοι παράγοντες που διερευνώνται για την δράση τους στην ηπατική αναγέννηση, όπως οι Tumor Necrosis Factor-TNF , Ιντερλευκίνη 6, νορεπινεφρίνη, σεροτονίνη, χολικά οξέα, λεπτίνη , παράγοντες του Συμπληρώματος (C3-C5) κά.

Σχετικά με τις πρωτεΐνες που εξετάζονται σε σχέση με την αναγέννηση του ήπατος, συζητείται στη βιβλιογραφία η ομάδα των μεταλλοπρωτεϊνών Matrix Metalloproteins (MMP). Σε μελέτες με πειραματόζωα (με έλλειψη αυτών των πρωτεϊνών) φαίνεται ότι παίζουν ρόλο στην απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων από το στρώμα (matrix).

Οι αλλαγές στο μεταβολισμό του ήπατος κατά την αναγέννηση του είναι επίσης ενυπωσιακές . Εργασίες συζητούν τον πιθανό ρόλο του mTOR (mammalian target of rapamycin) στην ρύθμιση του μεγέθους των κυττάρων ανάλογα με τις μεταβολικές ανάγκες των λειτουργικών ηπατοκυττάρων που εναπομένουν.

Συμπερασματικά η ισορροπία μεταξύ των γονιδίων ενεργοποίησης και αναστολής κατά τον κυτταρικό κύκλο που εκφράζονται αμέσως μετά την βλάβη (ηπατεκτομή), εξασφαλίζει την στενά ελεγχόμενη αύξητική διαδικασία σε κυτταρικό επίπεδο.

Τέλος , η μερική ηπατεκτομή προάγει την αναγέννηση του ήπατος, ενώ η μεγαλύτερη του φυσιολογικού ηπατική μάζα (σε περίπτωση μεταμόσχευσης) ελέγχεται με τον μηχανισμό της απόπτωσης. Στην πραγματικότητα οφείλουμε να επισημάνουμε ότι η αναγέννηση του ήπατος αφορά κυρίως **υπερπλασία** και όχι αναδόμηση με πλήρη αποκατάσταση της ανατομικής αρχιτεκτονικής του οργάνου.



Σχηματική αναπαράσταση των δύο επιπέδων κατά την αναγέννηση του ήπατος (αναπααραγωγή απο την εργασία Riehle KJ και συν. 2011 (13)

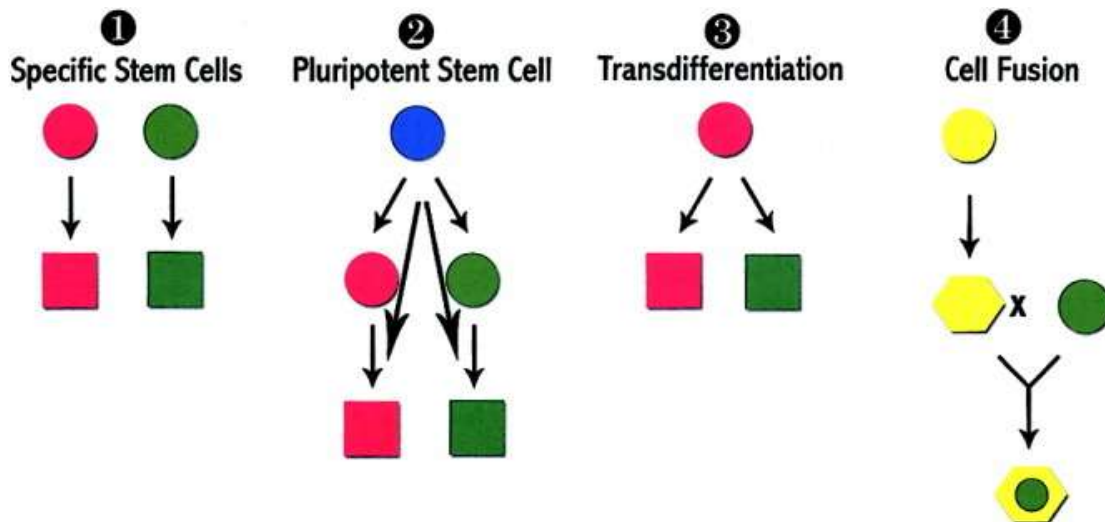
Έχει γίνει σήμερα αποδεκτό ότι κατά τη φυσιολογική διαδικασία αναγέννησης , στην πρώτη γραμμή της αντίδρασης μετά ηπατεκτομή βρίσκονται όπως αναφέραμε τα ώριμα ηπατικά κύτταρα, καθώς στη δεύτερη γραμμή ενεργοποιούνται τα πρόδρομα κύτταρα του ήπατος (stem cells) που βρίσκονται σε “εφεδρεία” (11, 12,13).

Η ΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΠΡΟΔΡΟΜΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ STEM CELLS ΣΤΗΝ ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Τα τελευταία χρόνια η έρευνα στα βλαστικά κύτταρα (stem cells) έχει επεκταθεί και στην αναγέννηση του ήπατος. Απο τη μελέτη της βιβλιογραφίας (12) φαίνεται ότι ο ρόλος τους είναι ακόμη σχετικά περιορισμένος. Η δράση τους επισκιάζεται από την έντονη αναπαραγωγή των ώριμων ηπατοκυττάρων. Όταν η αναπαραγωγή των ηπατοκυττάρων είναι αργή ή παρεμποδίζεται, τα ενδοηπατικά βλαστικά κύτταρα παράγουν τα oval cells του ήπατος, τα οποία με τη σειρά τους αναπαράγονται και διαφοροποιούνται σε ηπατοκύτταρα. Θα μπορούσε κανείς να πεί ότι τα ηπατοκύτταρα παίζουν το ρόλο των “βλαστικών κυττάρων” για το ήπαρ.

Επίσης από την βιβλιογραφία φαίνεται ότι τα κύτταρα του μυελού των οστών σπανιότατα παίζουν ρόλο στην αναγέννηση του ήπατος μετά εκτομή ή μεταμοσχευση, και τα ηπατοκύτταρα παράγονται με τον μηχανισμό της cell fusion παρά της transdifferentiation (15).

Αυτά τα κύτταρα του μυελού εντούτοις παίζουν πιο σημαντικό ρόλο στην αναγέννηση των μη-παρεγχυματικών κυττάρων του ήπατος. Ακόμη υπάρχουν ερωτήματα στην βιβλιογραφία σχετικά με το μελλοντικό ρόλο τους στην θεραπευτική αναγέννηση του ήπατος.



Πιθανοί μηχανισμοί δημιουργίας ηπατικών κυττάρων από κύτταρα μυελού των οστών. (αναπαραγωγή από Wagers AJ, Weissman IL. Plasticity of adult stem cells. Cell 2004; 116: 639–648 (15) . Μόνο η οδός 4 (Cell Fusion) έχει επιτευχθεί μέχρι σήμερα in vitro

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τη παρούσα ανασκόπηση, διαφαίνεται πως η αναγέννηση του ήπατος μετά από μερική ηπατεκτομή είναι μια περίπλοκη και καλά ενορχηστρωμένη διαδικασία. Συγκεκριμένα, πληθώρα κυτοκινών, αυξητικών παραγόντων και σηματοδοτικών οδών αλληλεπιδρούν με ακρίβεια για να εξασφαλιστεί η βέλτιστη ανάπτυξη του εναπομείναντος ηπατικού παρεγχύματος. Παράλληλα, υποδεικνύεται και ο πιθανός

μελλοντικός ρόλος των προγονικών ηπατικών κυττάρων στην θεραπευτική αναγέννηση του ήπατος.

Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την αποσαφήνιση της συμβολής των stem cells και άλλων παραγόντων στην αναγέννηση του ήπατος (πχ. ορμόνες), καθώς και των διακριτών μορίων που ελέγχουν τις επιμέρους φάσεις της αναγεννητικής διαδικασίας. Καθίσταται σαφές, πως η μελέτη όλων των διεργασιών που εμπλέκονται στην αναγέννηση του ήπατος είναι μεγίστης σημασίας με πιθανές προεκτάσεις στην κλινική πρακτική, καθώς μπορεί να οδηγήσουν στην ανεύρεση νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων σε καταστάσεις ηπατικής ανεπάρκειας και μετά από ηπατεκτομή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1) O'Grady JG, Schalm SW, Williams R (1993). "Acute liver failure: redefining the syndromes". Lancet. 342 (8866): 273–5. doi:10.1016/0140-6736(93)91818-7. PMID 8101303.

2) "NHS Choices". Cirrhosis. Retrieved 6 October 2015

3) Α.Π.Θ, τμήμα Ιατρικής, τομέας Χειρουργικής (2001). Γενική Χειρουργική (1η έκδοση). Θεσσαλονίκη: University Studio Press A.E., σελ. 571. ISBN 960-12-1026-1.

- 4) Benjamin L. Shneider; Sherman, Philip M. (2008). Pediatric Gastrointestinal Disease. Connecticut: PMPH-USA, σελ. 751. ISBN 1-55009-364-9.
- 5) Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease (7th έκδοση). 1999, σελ. 101. ISBN 0-8089-2302-1.
- 6) Mayo Clinic Staff. (2017). Acute liver failure: Symptoms. [mayoclinic.org/diseases-conditions/acute-liver-failure/symptoms-causes/syc-20352863](https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/acute-liver-failure/symptoms-causes/syc-20352863)
- 7) Mayo Clinic Staff. (2018). Cirrhosis. [mayoclinic.org/diseases-conditions/cirrhosis/symptoms-causes/syc-20351487](https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cirrhosis/symptoms-causes/syc-20351487)
- 8) Abu Rmilah A, Zhou W, Nelson E, Lin L, Amiot B, Nyberg SL. Understanding the marvels behind liver regeneration. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. 2019;28:e340
- 9) Michalopoulos G. Liver regeneration. J. Cell. Physiol. 2007; 213: 286–300
- 10) Gehling, U.M., Willems, M., Dandri, M., Petersen, J., Berna, M., Thill, M., Wulf, T., Müller, L., Pollok, J.M., Schlagner, K. and Faltz, C., Partial hepatectomy induces mobilization of a unique population of haematopoietic progenitor cells in human healthy liver donors. Journal of hepatology, 2005; 43(5), pp.845-853.
- 11) Kountouras J, Boura P, Lygidakis NJ. Liver regeneration after hepatectomy. Hepato-gastroenterology, 2001; 48(38):556-62
- 12) Fausto N. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. Hepatology. 2004; 39: 1477–87.
- 13) Riehle KJ, Dan YY, Campbell JS, Fausto N. New concepts in liver regeneration. Journal of Gastroenterology and Hepatology 26 (2011) Suppl. 1; 203–212
- 14) Duncan AW, Dorrell C, Grompe M. Stem cells and liver regeneration. Gastroenterology. 2009 Aug 1;137(2):466-81.
- 15) Wagers AJ, Weissman IL. Plasticity of adult stem cells. Cell 2004; 116: 639–648.

