



14. ULUSAL ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ, HEPATOLOJİ VE BESLENME KONGRESİ

12-15 MAYIS 2022
LİMAK CYPRUS DELUXE HOTEL K.K.T.C



Steatohepatit Zemininde Fibrogenez ve Karsinogenez

Çiğdem Ömür Ecevit, MD, PhD

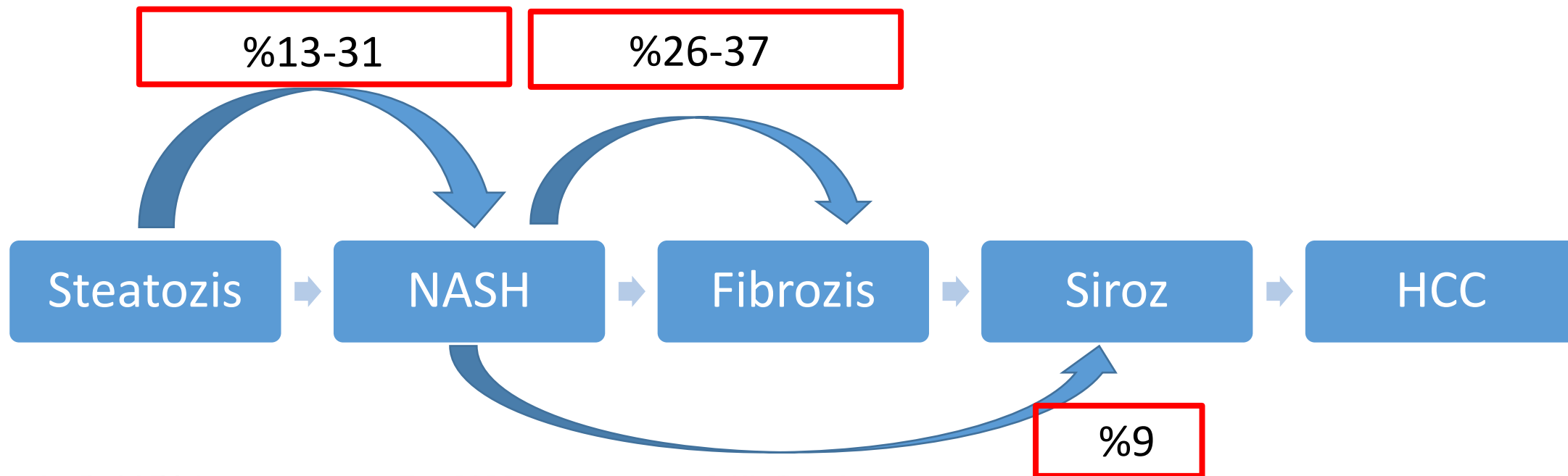
SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi SUAM

Obezitenin pandemik olması nedeni ile NAFLD, hem çocuklarda hem de erişkinlerde kronik karaciğer hastalığının en sık nedenlerinden birini oluşturmaktadır.

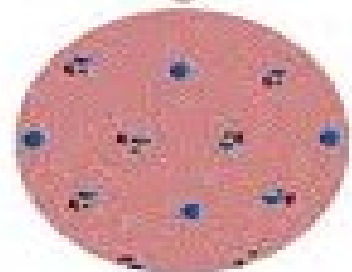
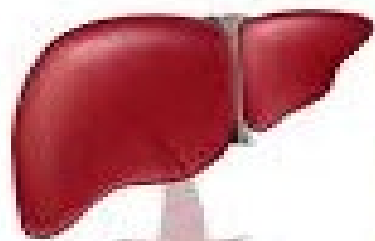
Prevelans: %25

NASH, ilk tanımlaması 1980 yılında Ludwig ve ark. tarafından yapılmıştır.

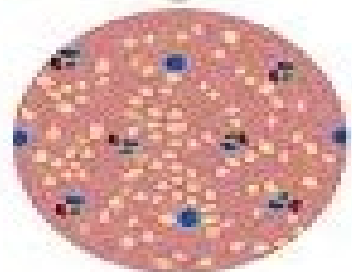
Ludwig, J., et al. *Mayo Clin. Proc.* **1980**, 55, 434–438.



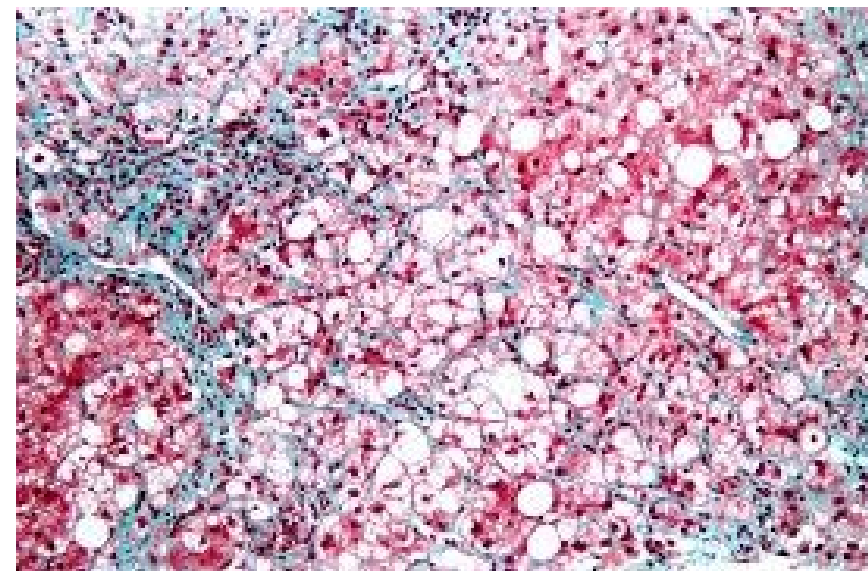
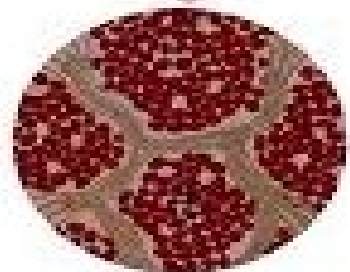
Healthy liver



Fatty liver

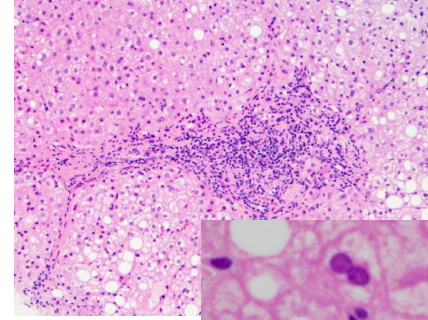


Cirrhosis

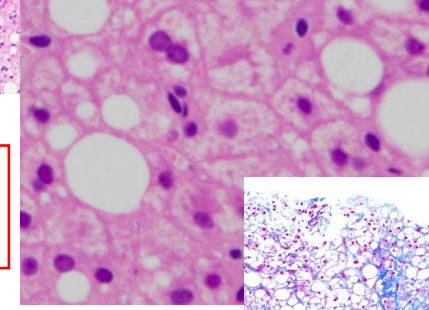


NASH Fibrojeniz Srecinde Histopatoloji

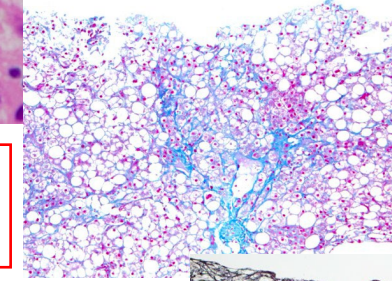
Steatoz, balonlařma dejenerasyonu,
inflamasyon



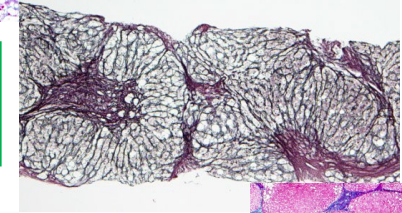
Mallory cisimciđi



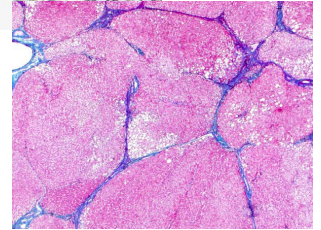
Tel rg řeklinde fibrozis



Köprüleřme fibrozisi



Siroz



İnflamasyon ve fibrozis



İleri düzeyde fibrozisde; % 13 HCC riski
Fibrozis yok ise; % 0-3 HCC riski

Fingas CD. Clin. Liver Dis. 2016: 119–122

Karsinogenez süreci; genetik, epigenetik ve kromozomal değişiklikleri içeren çok basamaklı mekanizmaların rol aldığı kompleks bir süreçtir.

Sorun?

- Kanıtlanmış, **NET** tedavi yok.....
- Hayat tarzı değişiklikleri;
 - Sağlamak ve devam ettirmek çok zor

Çözüm?

- Hastalığın altta yatan patofizyolojik mekanizmalarını anlamak
- Modüle edebilmek

NAFLD Fibrojenz-Karsinogenez Sürecinde Patofizyolojik Mekanizmalar

Çoklu Paralel Vuruş Hipotezi

Genetik predispozisyon

Lipit metabolizma farklılığı-lipotoksisite

İnsülin direnci

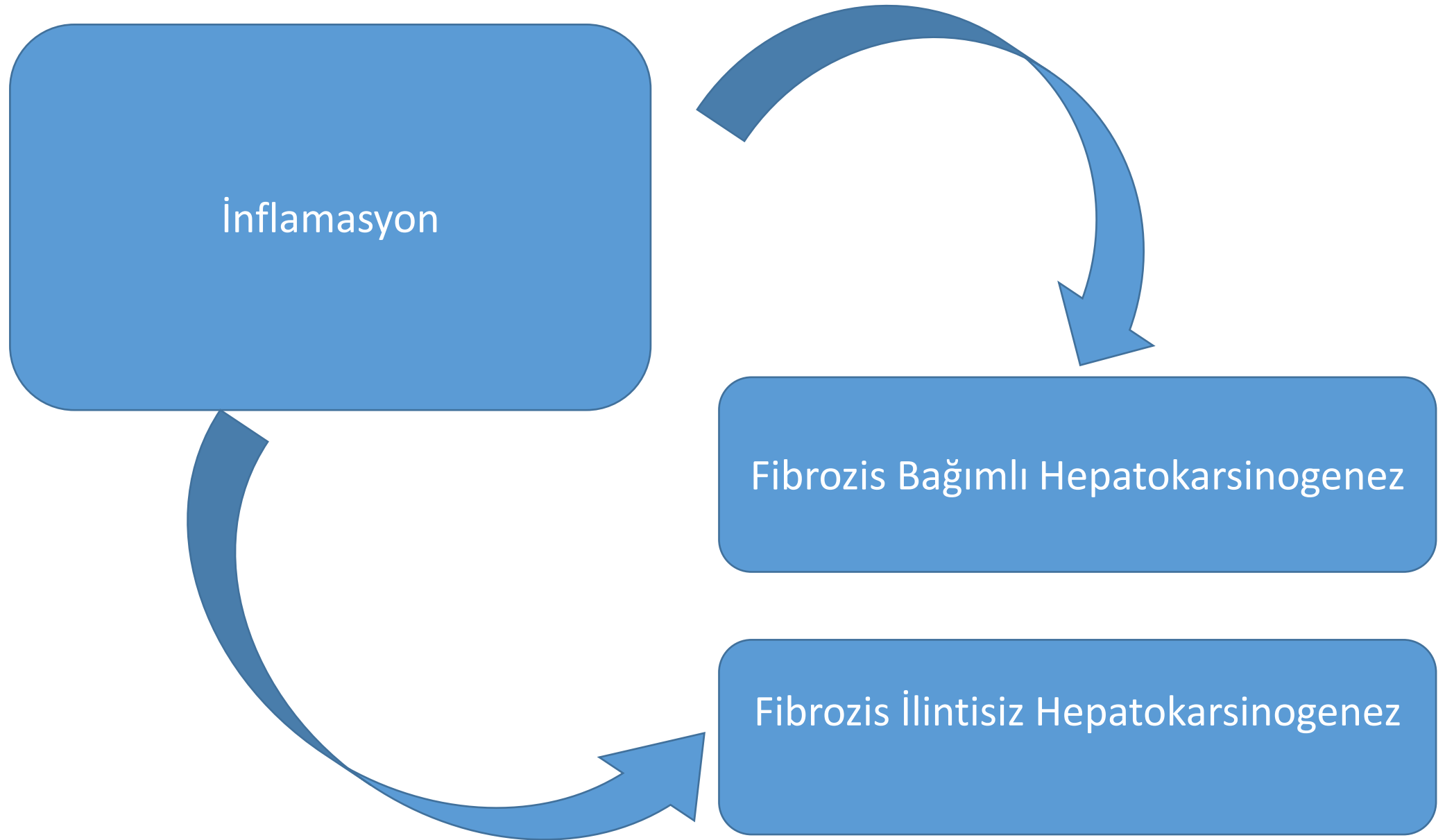
Oksidatif stres

Mitokondiriyal disfonksiyon

Anormal pro-inflamatuvar sitokin ve adipokin (rn; leptin) retimi

Bađırsak disbiyozisi

Bağırsak kaynaklı lipopolisakkarit translokasyonu

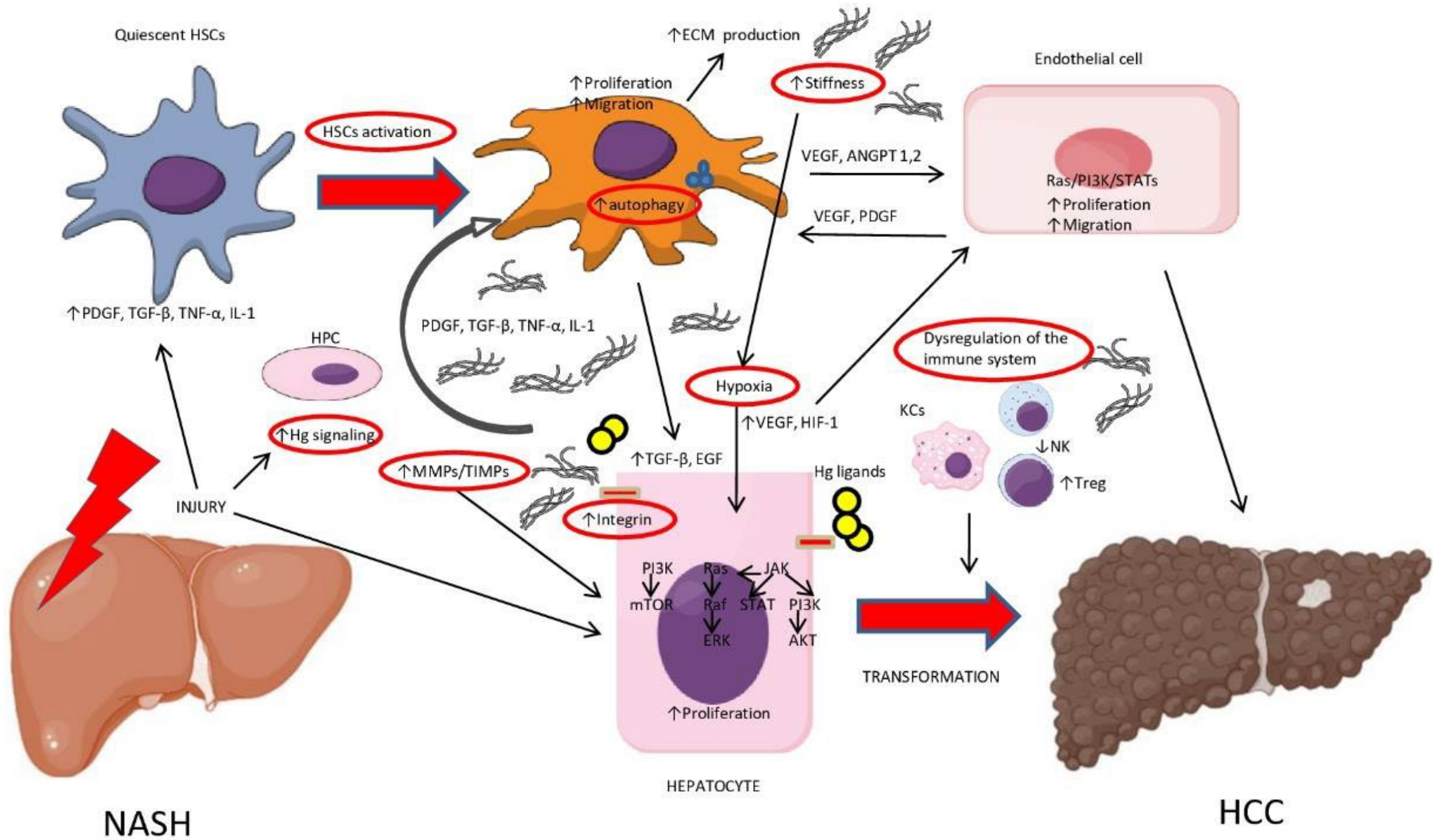


NASH'da Fibrozis Bağımlı Karsinogenez Süreçleri

- Hepatik satellit hücre (HSH), hepatosit ve ESM arasında karşılıklı konuşma
- Ekstrasellüler matriksin (ESM) sebep olduğu integrin sinyalizasyonu

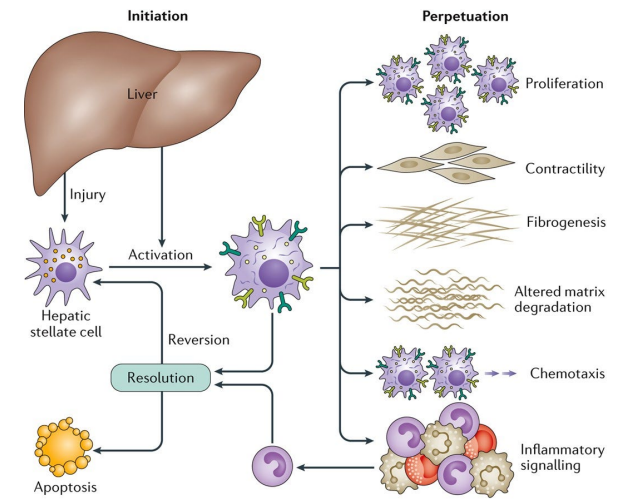
- Artmış stromal sertlik
- Hipoksi
- Matriks metalloproteinazları (MMP) ve inhibitörleri arasında dengesizlik

- Hedgehog sinyal yolağının aşırı aktivasyonu
- Otofaji, hepatik progenitor hücrelerin (HPH) aktivasyonu ve immün sistem disregülasyonu

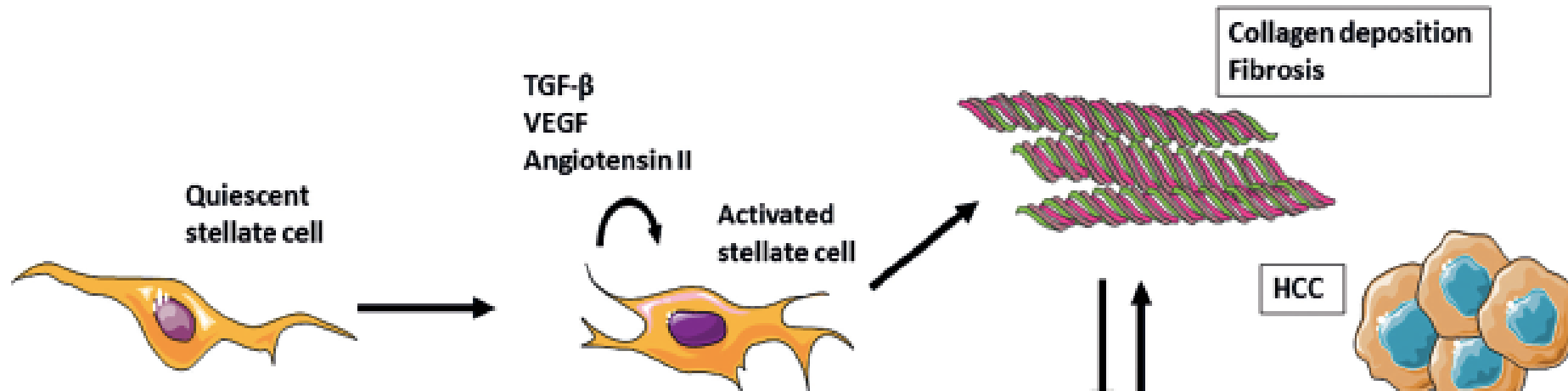


NASH'da Fibrojeniz Süreçleri

- Fibrojeniz; hepatik zedelenme sonrasında gelişen, hepatosellüler ölümle sonuçlanan multiselller bir cevaptır.
- NASH olgularında, hepatik zedelenmeyi dolayısı ile inflamasyonu başlatan ise **doymuş yağ asitleridir.**
- Hepatik inflamasyon, fibrojeniz progresyonunda ilk adımdır.

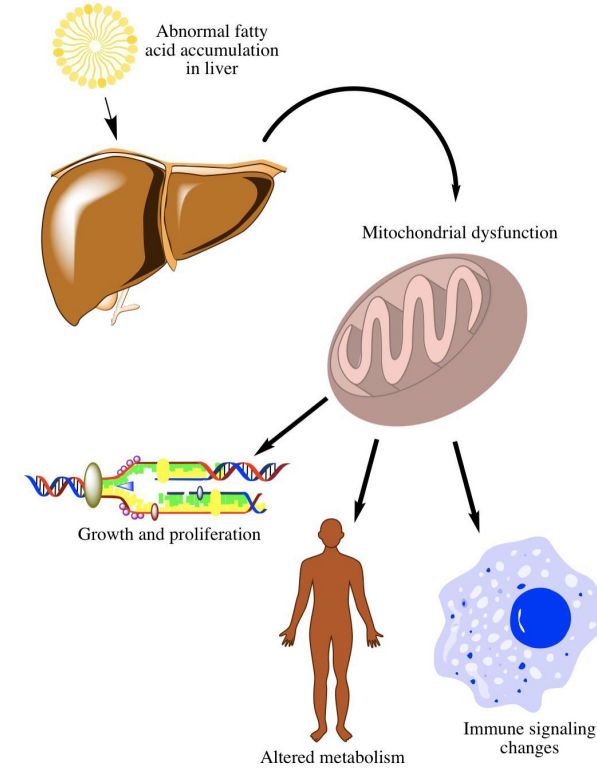


- Fibrojeniz sürecindeki baş oyuncu **Hepatik Satelit Hücreler (HSH)**' dir.
- HSH, olağan şartlarda sessiz, presinüzodal, Vit A-lipit depolayan hücrelerdir.



Hepatik Satelit Hücreler (HSH)

- **Hiperinsülinemi ve yüksek glukoz düzeyleri;**
 - HSH'deki **bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF)** ekspresyonunu artırır.
 - Dolayısı ile HSH **tip I kollajen** ekspresyonu artar.
- **Mitokondriyal serbest kolesterol birikimi;**
 - **Dönüştürücü büyüme faktörü (TGF- β)** aktivasyonu ile fibrozise sebep olur.
- **Oksidatif stres;**
 - Reaktif oksijen radikalleri (ROR), **tip I kollajen ve matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2)'nin** ekspresyonunu **p38/MAPK sinyal yollarını** kullanarak artırır.
 - Dolayısı ile dokuda **tip I kollajen** artar.



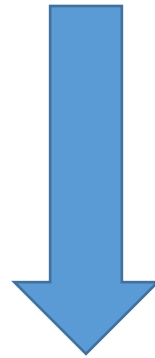
Hepatik Satelit Hücreler (HSH)

- KC yağ asiti bağlayan protein (**L-Fabp**), HSH yağ asiti kullanımını ve fibrogenetik genleri regüle eder.
- Delesyonunda, HSH inhibisyonu söz konusudur.
- **L-Fabp'in** özellikle steatozu, NASH'den ayırmak için kullanılabilir, önemli belirteçlerden biri olabileceği üzerinde durulmaktadır.

Hepatik Satelit Hücreler (HSH)

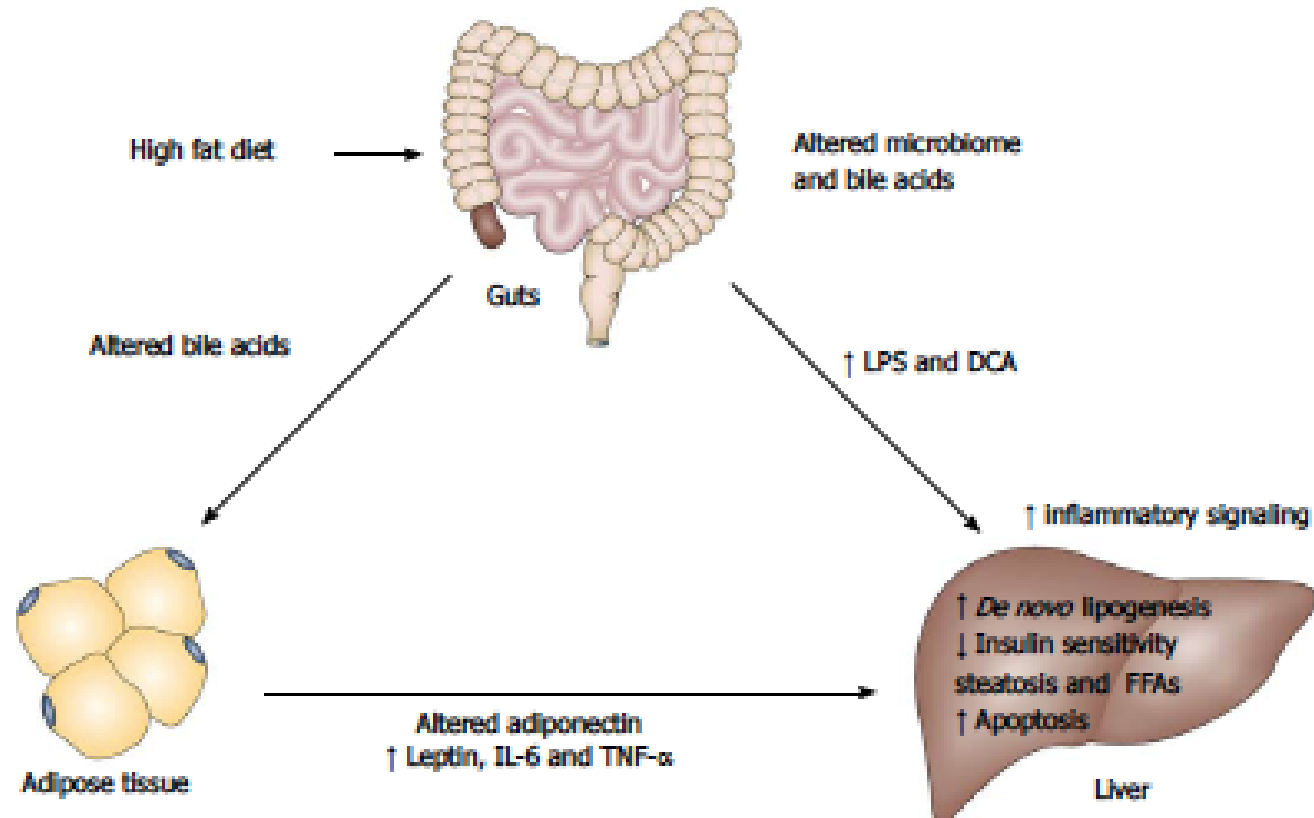
- **Adipositler ve inflamatuvar hücreler;**

- Adipokin ve proinflamatuvar sitokinleri salgırlarlar.
- Adipokinler; insülin direncinde adipositlerden salınan anti-inflamatuvar etkili peptitlerdir.
- Fibroenez sürecinde rol alan iki önemli adipokin; **adiponektin ve leptindir.**



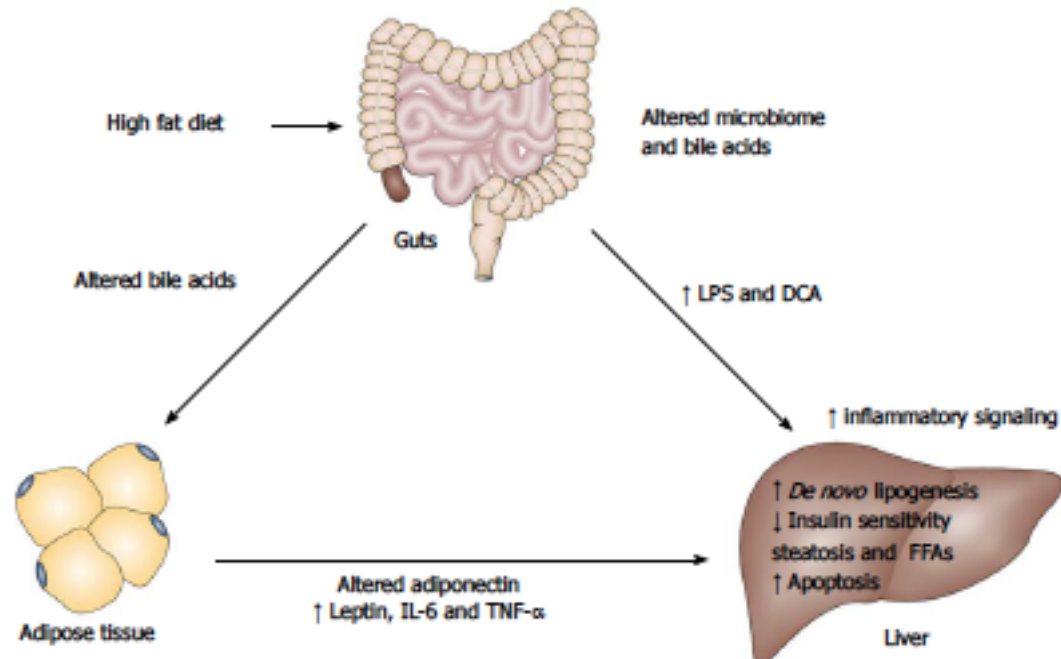
Adiponektin; HSH inaktivasyonu ile antifibrotik etki gösterir.

- Hepatik yağ birikimi ile adiponektin arasında negatif korelasyon vardır. Fibrozis arttıkça, hepatic yağ azalır ve adiponektin düzeyleri artar.



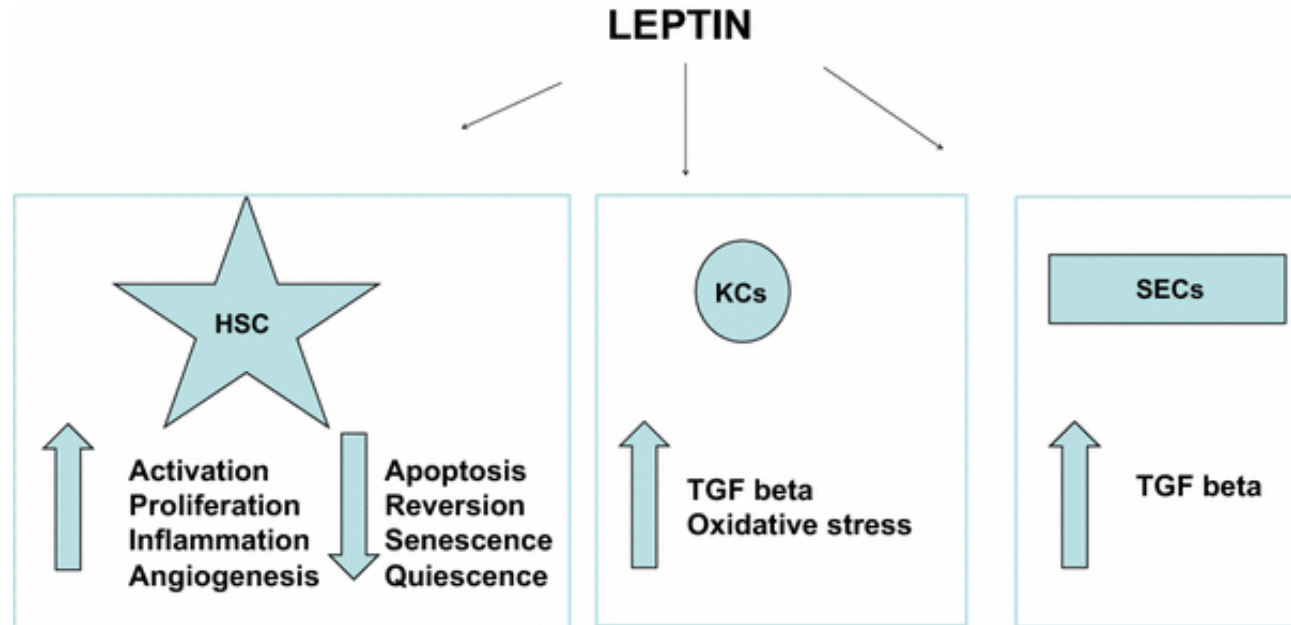
Adiponektin; NASH'ın geç evrelerinde gözlenen **safla asit (SA) artımı**, adiponektin üretimini direk etkiler.

Farnesoid X reseptörü (FXR), safla asit sentez ve atılımında önemli bir rol üstlenir. Bu nedenle SA' leri üzerinden lipit metabolizmasında önemli rolü olduğu, hepatik lipogenezi azaltarak anti-fibrogenik etki yarattığı düşünülmektedir.



Leptin;

- HSH'den de salgılanabilen, anti-obezijenik ve pro-fibrojenik bir adipokindir.
- Karaciğer fibrozisi sonrası, **Hedgehog (Hg)** sinyal yolağının aktivasyonu ile HSH fenotipik değişimine neden olur.
- Anjiogenezis ve inflamasyon süreçlerinde de etkilidir.
- NASH'de, serum leptin düzeyleri artmıştır ve düzey fibrozis evresi ile koreledir.



Hepatik Satelit Hücre (HSH)

- Pro-inflamatuvar moleküllerin salınımı;
 - Platelet derived growth factor (PDGF)
 - Transforming growth factors- β (TGF- β)
 - Tumor necrosis factor- α (TNF- α)
 - Interleukin (IL)-1
 - Kemokinler

- Bu moleküller; **HSH aktivasyonu** ve **miyofibroblastlara** farklılaşmasını sağlar. Bu da;
 - Artmış Tip I ve III kollajen, fibronektin, laminin ve fibrinojen üretimi sonucu **sıkı bağlantılı kollajen bantları** oluşur.

Sonuç olarak KC fibrogenezinin tipik karakteristiği olan;

- Aşırı ekstrasellüler matriks (ESM) üretimi ve azalmış ESM döngüsü gerçekleşir.

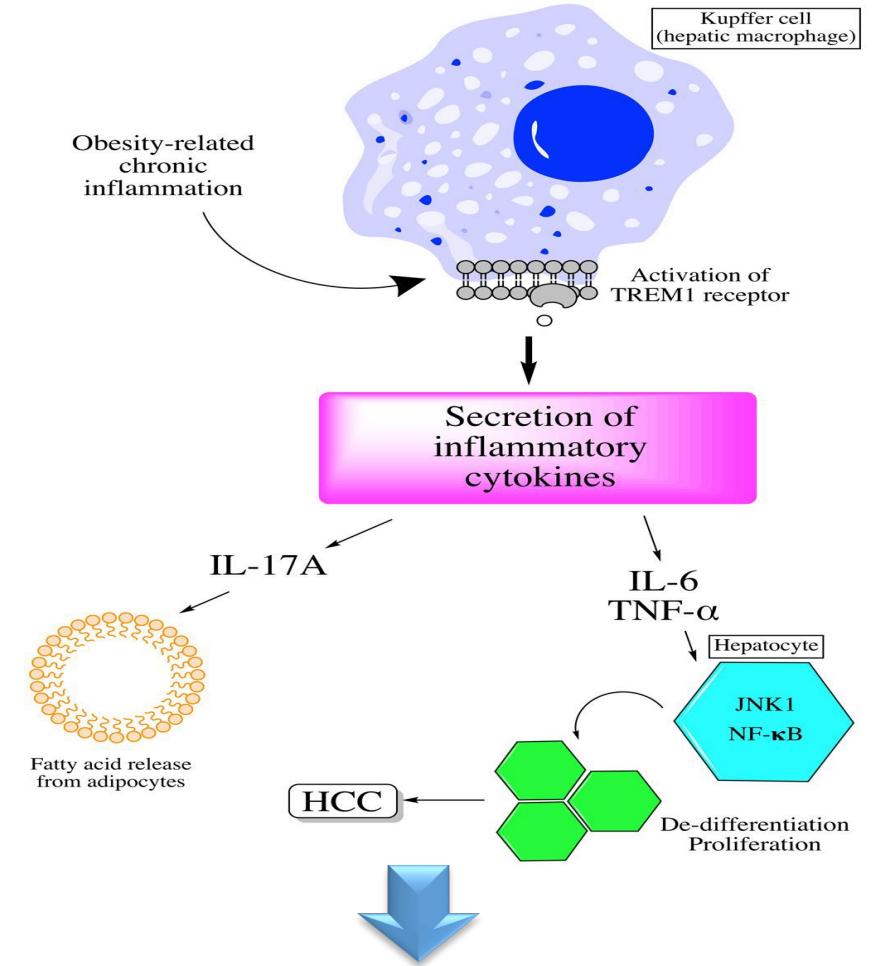
Matriks Metalloproteinazları ve İnhibitörleri

ESM döngüsünü düzenlenmesinde 2 önemli peptit;

- Matriks metalloproteinazları (MMP) ve inhibitörleri (TIMP)
- NASH' da özellikle MMP-9 ve MMP-10 ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir.
- İkisi arasındaki denge önemlidir. Denge bozulunca, ESM homeostazı bozulur;
 - Fibrojenizde etkili **integrin ailesinin** aktivasyonu gelişir.
 - Birçok biyolojik aktivitede değişiklik olur; fibrozis, siroz ve kanser riski artar.

- NASH'da, çok çeşitli immün hücrelerin aktivitesi artar;

- Kupffer hücreler
- Dendritik hücreler?
- Nötrofiller?
- Natural killer hücreler
- NKT hücreleri
- CD8⁺ T hücrelerde artma
- CD4⁺ T hücrelerde azalma
- Treg hücreler



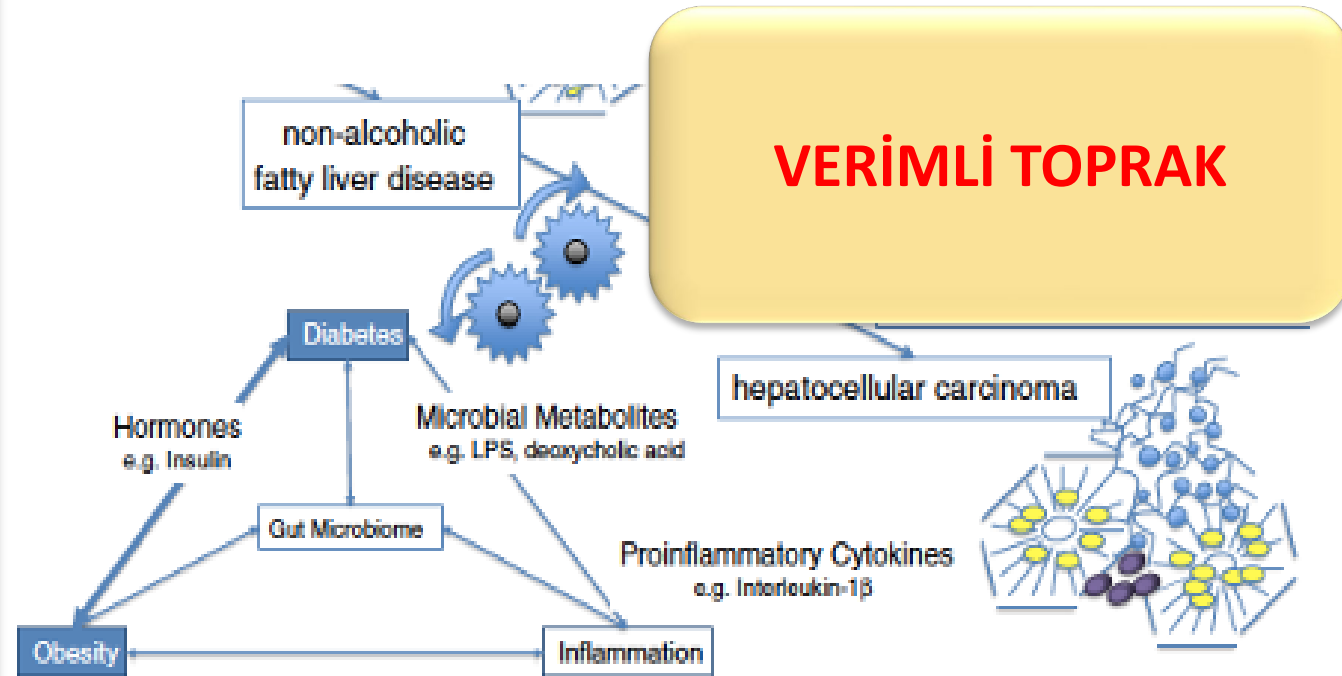
Mekanizması tam anlayamamakla beraber immün sistem; fibrogenez ve karsinogenez gelişiminde dual rol üstlenmektedir.

NASH'da Karsinogenez Süreci

NASH ile HCC gelişimi arasında ilişki olduğunu gösteren kanıtlar artmakta ancak net mekanizma?

Bu süreçte birtakım risk faktörleri tanımlanmıştır;

- Yaş
- Obezite
- Tip 2 DM
- İnsülin direnci, hiperinsülinemi
- Hipoadiponektinemi
- MUFA üreten lipit modifiye eden enzimler
- Fibrozis
- Oksidatif stres, ROR
- NF- κ B inhibisyonu
- JNK1 yokluğu
- TLR'ler



- Doymuş yağ asitlerini, tekli doymamış yağ asitlerine çeviren **lipit modifiye eden enzimler**
- Uzun zincirli n6-çoklu doymamış YA / uzun zincirli n3-çoklu doymamış YA oranı

- **Obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi;**

- Adiponektin azalması ve proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α ve IL-6) salınımı
- Insulin-like growth factor-1 (IGF-1), Hepatocyte growth factor (HGF) salınımı
- MAPK ve PI3K sinyal yollarının aktivasyonu (HCC hücrelerinin çoğalması)

- **Oksidatif stres ve ROR;**

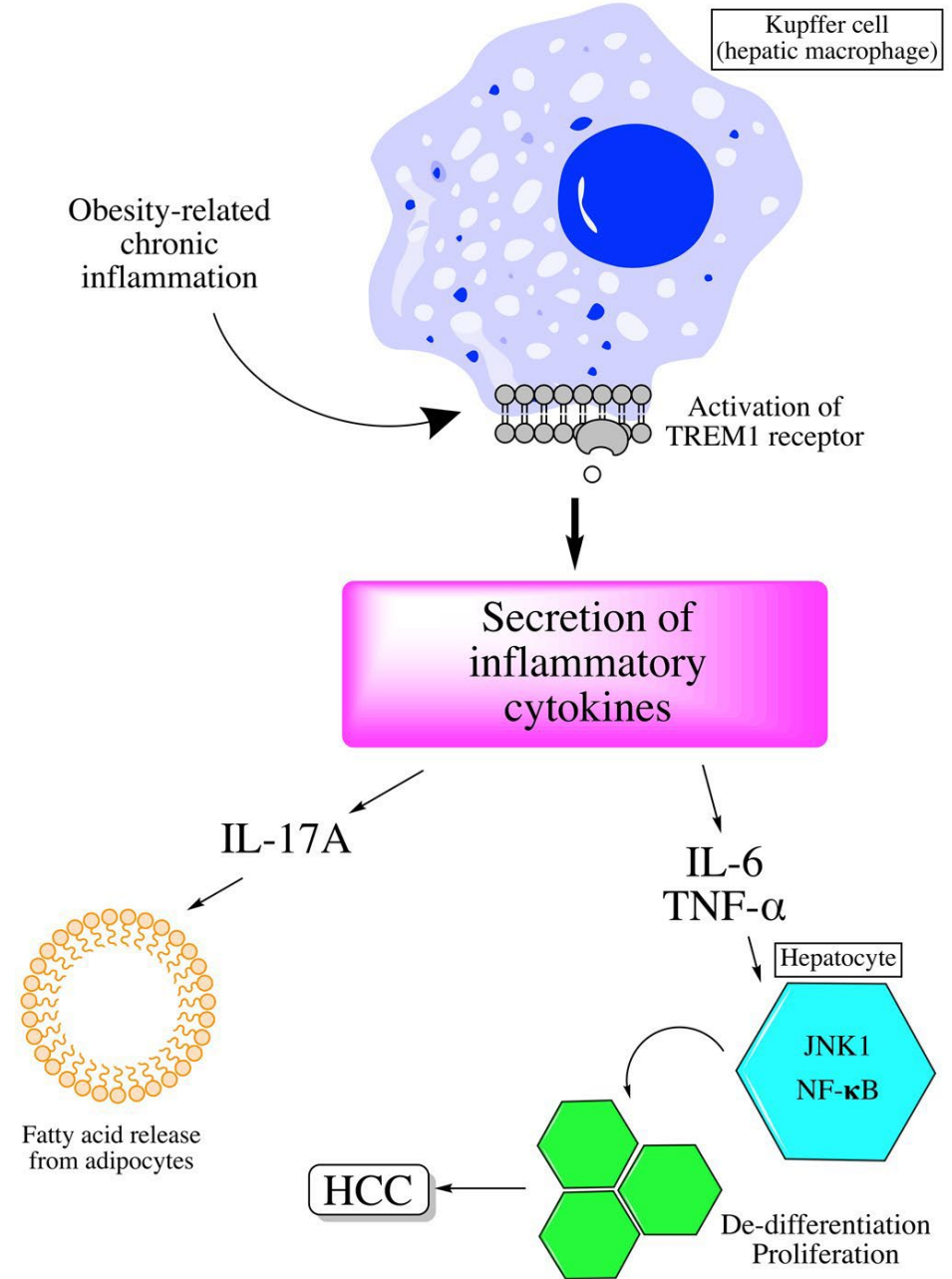
- İnflamasyon ve hücre çoğalması
- Kansere yol açan genlerin mutasyonu

NF-κB; inflammatuar cevapları ve apopitozisi azaltır.

NF-κB inhibisyonunda; steatohepatit ve HCC ile sonuçlanan hepatosit apopitozisi (+)

JNK1; inflammatuar cevapları ve apopitozisi arttırır.

HCC'de %50 oranında JNK1'in aşırı aktivasyonu (+)



Fibrogenizde, fazla miktarda ESM depolanması;

- **Hipoksi**
- **Artmış KC matrix sertliği**



- Tümör oluşumu, büyümesi
- Anjiogenezis
- Tümör metastazı
- Epitelyal-Mezenşimal Geçiş (EMT)

- **Hypoxia-inducible factor (HIF),**
- **Vascular endothelial growth factor (VEGF),**
- **Extracellular signal-regulated kinase (ERK),**
- **Protein kinase B (PKB/Akt),**
- **Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3),**
- **İntegrin β 1/GSK-3 β / β -catenin**
- **β 1-integrin/focal adhesion kinase (FAK)**
- **β 1-integrin/phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/Akt**

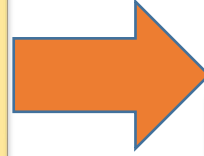


İntegrinler

- İntegrinler; fibrojeniz ve karsinogenez sürecinde rol alırlar.
- HCC'de; normal hepatosit ile karşılaştırıldığında integrin ekspresyonu artmıştır.
- Başlıca Hedgehog sinyal yolağı olmak üzere, Protein kinase C, Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), Mitogen-activated protein kinases (MAPK) sinyal yolaklarını aktive eder.
- Anjiogenezde rol alırlar.
- Hücre migrasyonunu arttırlar.

Aktive HSH ve Fibroblastlar

- PDGF-B, C
- TGF- β , TGF- α
- EGF
- **VEGF**
- Angiopoietin-1, 2
- **Hepatocyte growth factor (HGF)**
- Stromal-derived factor-1 α (SDF-1)
- WSt ligandları
- Interleukin-6 (IL-6)
- Epimorphin (EPM)



- Pro-anjiogenetik
 - Proliferatif ve rejeneratif
 - Tümör oluşumu-gelişimi için uygun mikroçevre
-
- Kanser-ilintili fibroblastlar ve HSH'nin, hepatositlerin malign dönüşümünü nasıl sağladığı ?
 - Buradaki en önemli mediatörün ise; HGF olduğu invitro çalışmalarda gösterilmiştir.

Pro-anjiogenetik Proliferatif ve rejeneratif

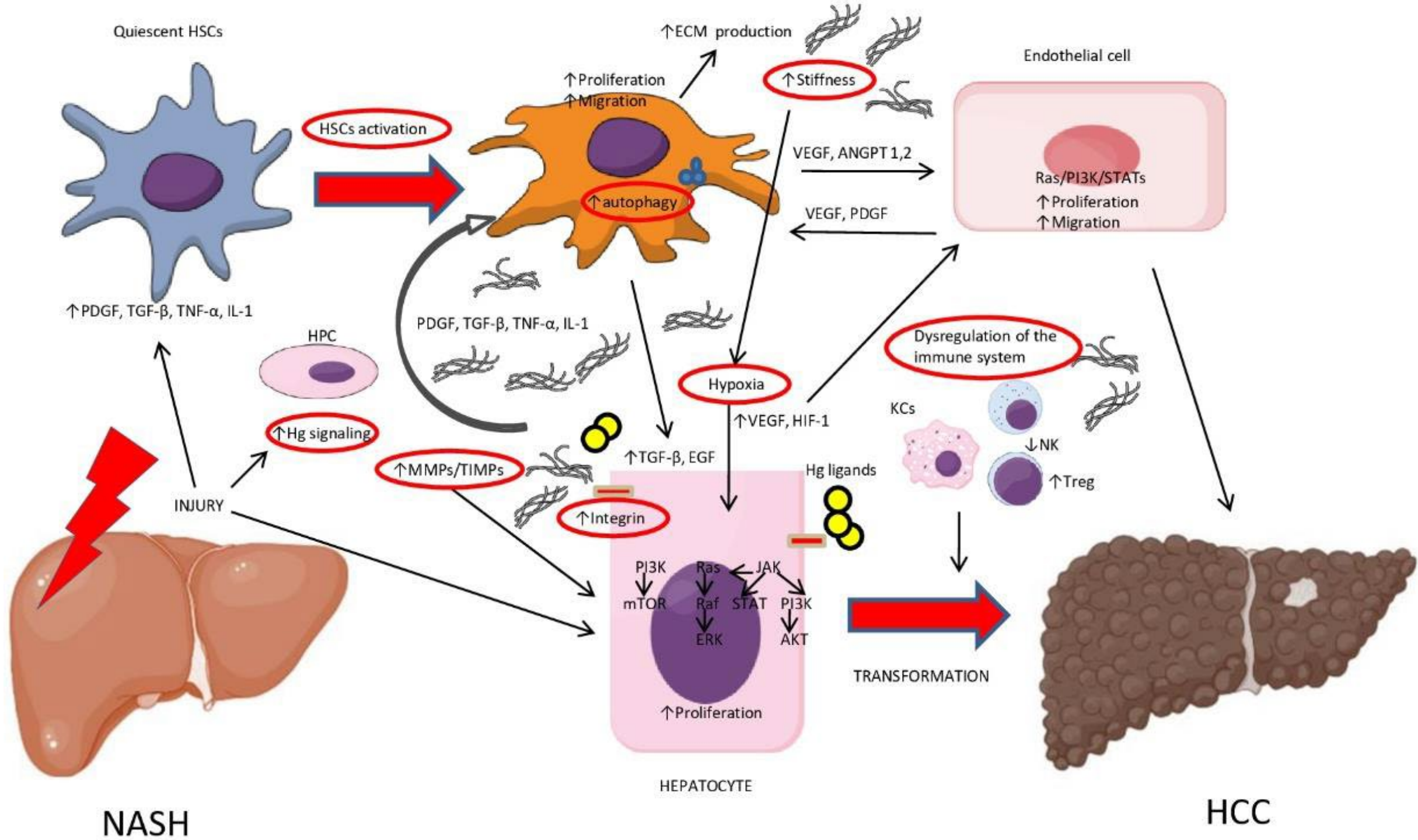
- **Anjiogenezis**; tümör dokusu için O₂ ve besin sağlar .
- Tümör büyümesi ve yayılması için elzemdir.
- Önemli molekül ise VEGF

Hepatik Progenitör Hücre (HPH)

- NASH ilintili HCC' nin en önemli karakteristiklerinden biri HPH infiltrasyonudur.
- HSH, epitelyal-mezenşimal geçiş (EMT) ile HPH'ye, oradan da kanser hücrelerine dönüşür.
 - **Hh**, Wnt ve Notch sinyal yollarının aktivasyonu
- GIS mikrobiyota stimülasyonunun, sinyal yollarının aktivasyonu ile NASH'da; HPH aktivasyonunu sebep olduğu düşünülmektedir.

Hedgehog (Hh) Sinyal Yolağı

- Embriyogenezisde hücre farklılaşmasını ve doku gelişimini düzenleyen en önemli yolaktır.
- Sağlıklı KC' de düşük ekspresyonu olan Hh yolağı, KC hasarlanması durumunda KC rejenerasyonunu arttırmak amacı ile ekspresyonu artar.
 - Ekstrasellüler Matriks Yeniden Şekillenmesi ve Epitelyal-Mezenşimal Geçiş (EMT)'yi uyarır.



Tedavi Boyutu

Çalışma çok sayıda ancak Faz III aşamasında çalışma yok.

Günümüzde NASH için kanıtlanmış bir ilaç yok.

Ancak patogeneizde rol aldığı düşünülen moleküller üzerine etkili ilaç çalışmaları(+);

- **TGF- β** ; KC inflamasyonu, HSH aktivasyonu sonrası fibrojenezi, EMT ve HCC gelişimi
 - TGF- β inhibitörü LY2109761
 - Galunisertib (LY2157299)

Bu iki ilaç için de insanlarda yapılacak RKÇ ihtiyaç var.....

- **Kemokinler, reseptörleri (CCR2, CCR5, CCL2, CCL5)**; HSH aktivasyonu, makrofaj birikimi
 - Cenicriviroc (CCR2/CCR5 antagonisti)
 - Faz 2b **CENTAUR çalışması** ile etkinliği gösterildi.
 - Faz III çalışması devam ediyor

Tedavi Boyutu

- **VEGFR ve PDGFR;** İnflamasyon, anjiogenez, HSH aktivatörü
 - **Sorafenib;** VEGFR ve PDGFR inhibitörü
 - HCC tedavisinde kanıtlanmış etki
 - İnsanlarda NASH tedavisi için değerlendirilebilir, ancak ileri çalışmalara ihtiyaç var.
- **İntegrin inhibitörleri;** Fibrojeniz süreci
 - Faz 2-3 çalışmaları HCC tedavisinde etkin değil
- **Nivolumab;** CD8⁺ T hücre disfonksiyonunu düzeltir.
 - HCC tedavisinde kullanılabilir. Faz 2-3 çalışmaları sürmektedir.
- **Hh yolağı;** Karsinogenez ve fibrojeniz süreçleri. NASH ve HCC'de etkili olabilir mi?
 - Hh inhibitörü LDE225 (HCC tedavisinde kullanımı ile ilgili Faz 1 çalışma-devam ediyor)

Sonuç olarak;

- Günümüzde, fibrogenez ve hepatokarsinogenez arasında bağlantı olduğunu gösteren kanıtlar artmaktadır.
- Ancak NASH ile karsinogenez arasındaki patofizyolojik mekanizmaları kavrayabilmeyi sağlayacak ideal hayvan modeli yoktur.
- Modellerin tümü, patofizyolojiyi açıklayabilecek yeterlilikte değildir. Dolayısı ile yapılan çalışmaların sonuçları da çelişkilidir.

- Altta yatan patofizyolojik mekanizmaları anlamak önemli. Çünkü;
 1. Süreçte yer alan moleküller olan sitokinler, kemokinler, HSH'ler, Hedgehog sinyal yolağı, vb. **fibrojenezi geri döndürmek için potansiyel hedefler** olarak düşünülmektedir.
 2. NASH ve fibrojeniz ile ilintili **non-invaziv biyobelirteçleri** tanımlayabilmektir. Çünkü altın standart olan biyopsi risk taşıyan invaziv bir işlemdir. Ayrıca görüntüleme teknikleri de steatoz ve steatohepatiti ayırt edilemez.

- Preklinik alıřmalar, fibrojeniz sürecinin geri dönüřtürülebileceđini göstermiřtir.
- Ayrıca, asıl gösterilmesi istenen; NASH'de fibrojenizin azaltılmasının, karsinogenez gelişiminin engellenmesinde etkili olup olamayacağıdır.
- Her iki durumu da insanlarda doğrulamak için, ileri faz çalışmalara ihtiyaç vardır.

Uluslararası
Dr. Behçet Uz
**4. ÇOCUK
KONGRESİ**

22-24 Eylül 2022
Kaya İzmir Otel & Convention Center

Spor ve
Çocuk

İZMİR
DR. BEHÇET UZ
ÇOCUK
HASTANESİ

Editör:
Prof. Dr. Behzat Özkan

Yardımcı Editörler:
Prof. Dr. Demet Can
Prof. Dr. Timur Meşe
Prof. Dr. Aycan Ünalp
Prof. Dr. Hasan Ağin
Prof. Dr. İlker Devrim

PEDİATRİ

info@ankaranobel.com

İLGİNİZ İÇİN TEŞEKKÜR EDERİM.....