



Выбор редакции

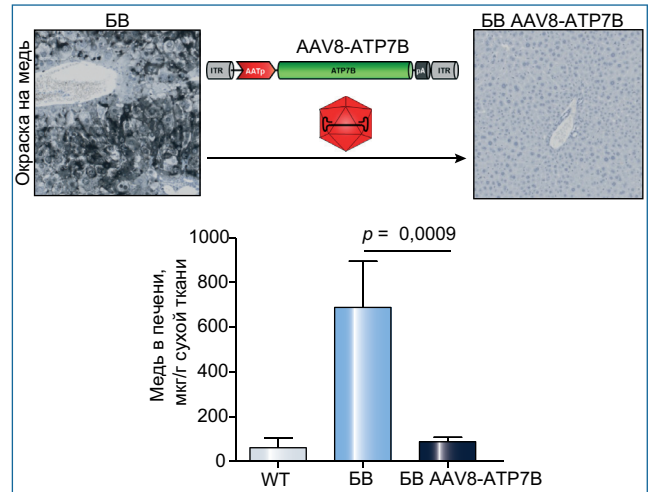
Февраль 2016 г.

Richard Moreau*, Ramon Bataller, Thomas Berg, Jessica Zucman-Rossi, Rajiv Jalan

СТАТЬЯ МЕСЯЦА

Генная терапия при болезни Вильсона

Современное лечение болезни Вильсона (БВ) основано на пожизненном приеме хелаторов меди, которые могут вызывать побочные эффекты и не восстанавливают нормальный метаболизм меди. В своей работе Murillo et al. исследовали эффективность генной терапии путем трансдукции аденовируса с кДНК, кодирующей АТР7В человека, в печень мышей *Atp7b*^{-/-} с БВ. Исследователи наблюдали дозозависимый терапевтический эффект генной терапии, проявляющийся снижением уровня сывороточных аминотрансфераз, повышением экскреции меди с мочой, нормализацией уровня холецерулоплазмينا в сыворотке и восстановлением физиологической экскреции меди в ответ на перегрузку. При исследовании печени животных были отмечены нормализация содержания меди и отсутствие других гистологических нарушений. Многообещающие результаты этого доклинического исследования открывают большой потенциал генной терапии в лечении БВ.



Murillo et al. 2016

РЕГЕНЕРАЦИЯ ПЕЧЕНИ

Gsa, регенерация печени из клеток эпителия желчных протоков, роль энтерогепатической оси, PP2A и блокада регенерации печени

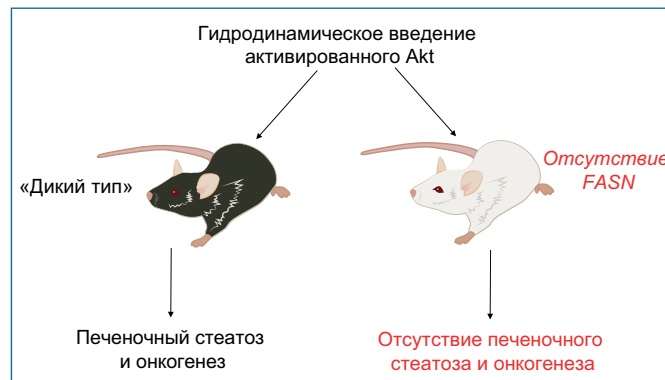
Субъединица α стимуляторного белка G (Gsa) участвует в различных клеточных процессах и активирует цАМФ-зависимый сигнальный путь за счет образования цАМФ в клетках. Роль Gsa исследована недостаточно. Lu et al. изучили этот вопрос на мышах с выключенными генами Gsa в гепатоцитах. Они показали, что сигнальный путь фактора роста, активирующего пролиферацию гепатоцитов, зависит именно от Gsa.

При регенерации клетки печени образуются из существующих гепатоцитов. При нарушении их пролиферации источником новых гепатоцитов

могут стать клетки эпителия желчных протоков, однако механизм этого неизвестен. Работа Ko et al. указывает на важность роли бромодоменных и экстратерминальных белков в регуляции этих процессов, что поможет найти новые направления для исследования и лечения.

Об ингибиторах и стоп-сигналах регенерации печени известно немного. Lai et al. изучили функцию *Ppp2cb* (ген

белка фотофосфатазы 2 [раньше — 2A], каталитическая субъединица, β -изоформа, кодируемая *PP2Ac*) при выполнении 70%-й парциальной гепатэктомии у мышей с отсутствием *Ppp2cb* в гепатоцитах и мышей «дикого типа». Исследователи обнаружили, что **PP2Ac** через сигнальный путь **Akt/Gsk3 β /циклин D1** играет важную роль в блокировании регенерации печени.



Li et al. 2016

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК

Роль синтазы жирных кислот в Akt-опосредованном гепатоонкогенезе

Аберрантный липогенез может участвовать в формировании гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). В связи с этим Li et al. изучили онкогенный потенциал синтазы жирных кислот (кодируемой *Fasn*) в печени мышей. Они показали, что избыточная экспрессия синтазы жирных кислот неонкогенна *per se*, но является необходимым фактором для выживания клеток, образованных при Akt-опосредованном онкогенезе. Исследователи также обнаружили, что синтаза жирных кислот активирует Akt за счет стимуляции комплекса 2 мишени рапамицина млекопитающих (mTORC2). Мишенью синтазы жирных кислот может быть рапамицин-нечувствительный спутник mTOR (RICTOR). На-

конец, ученые установили, что **фармакологическая блокада синтазы жирных кислот может быть перспективным методом лечения ГЦР с активацией сигнального пути Akt, способствующего выживанию клеток.**

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Метионин, SAM и стеатоз, аналоги ГПП-1 при НАСГ, центральное ожирение и нецирротический тромбоз воротной вены

Аутофагия играет важную роль в катаболизме липидов (липофагия), и ее нарушения могут быть связаны с развитием стеатоза печени. Метионин и его метаболит S-аденозилметионин (SAM) — известные ингибиторы аутофагии. Zubiete-Franco et al. исследовали, могут ли высокие концентрации этих веществ блокировать опосредованный

аутофагией катаболизм липидов. С помощью оригинальных экспериментов и исследований у человека авторы показали, что **повышение уровня метионина и SAM может ингибировать катаболизм липидов при аутофагии, приводя к стеатозу печени у мышей и человека.**

Аналоги ГПП-1 (глюкагоноподобный пептид 1) применяются у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, однако в литературе нет данных проспективных экспериментальных исследований об их влиянии на неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Armstrong et al. определили влияние длительно действующего аналога ГПП-1 лираглутида на органоспецифическую инсулиночувствительность, метаболизм липидов в печени и жировую дисфункцию у пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ. В исследовании приняло участие 14 пациентов с НАСГ, рандомизированно получавших либо лираглутид, либо плацебо в течении 12 нед. **Лираглутид снизил степень метаболической дисфункции, инсулино-**

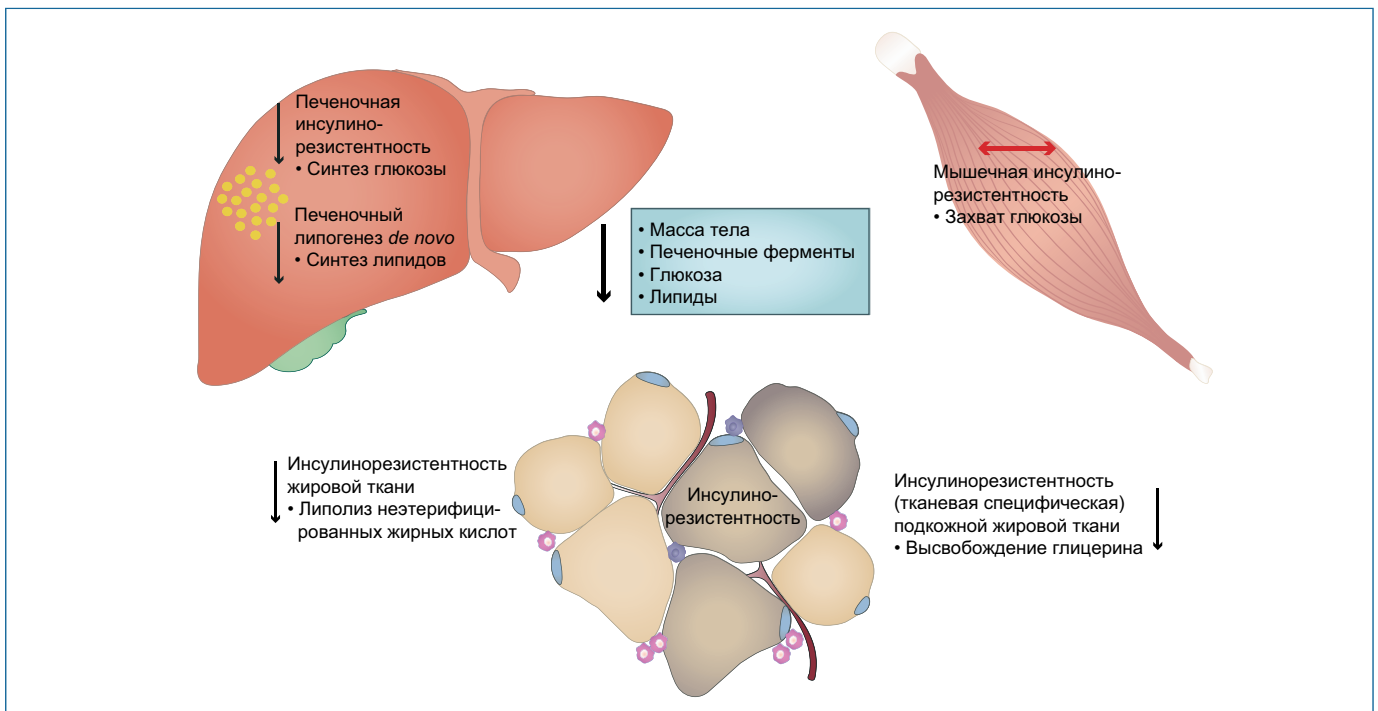
резистентность и липотоксичность в органах-мишенях, участвующих в патогенезе НАСГ. В данном исследовании рекомендовано использование лираглутида для модифицирования лечения НАСГ.

Почти у половины пациентов с нецирротическим тромбозом воротной вены (ТВВ) не выявляют определенного предрасполагающего фактора и считают тромбоз идиопатическим. Vireau et al. изучили группу пациентов с ТВВ и пришли к выводу, что **больные с идиопатическим тромбозом чаще имеют метаболический синдром и центральное ожирение, чем больные с известным предрасполагающим фактором.** Эти результаты подтверждают данные предыдущих исследований, показавших, что пациенты с жировой болезнью печени и ожирением предрасположены к развитию ТВВ. Все эти работы свидетельствуют, что ожирение и впоследствии развивающийся метаболический синдром оказывают протромботическое влияние и повышают риск ТВВ.

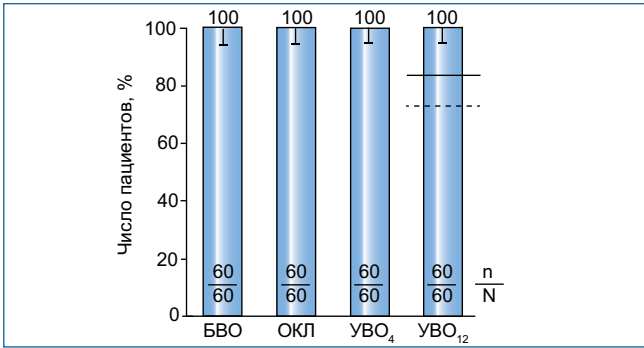
ГЕПАТИТ С

Исследование IIIb фазы TURQUOISE-III и эффективность двухкомпонентной комбинации ПППД без ингибиторов полимеразы

Исключение рибавирина из пероральных комбинаций противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) — важный шаг в разработке безопасных и простых в применении схем терапии, направленной на эрадикацию вируса гепатита С (HCV), предпринимаемый мировым сообществом. Хотя у пациентов из категории легко поддающихся лечению добавление рибавирина не влияет на частоту противовирусного ответа, его все еще рекомендуют применять у хуже поддающихся лечению больных с циррозом. В одногрупповом исследовании IIIb фазы (TURQUOISE-III) Feld et al. показали, что **12-недельная трехкомпонентная терапия без рибавирина (омбитасвир + паритапревир/ритонавир + дасабувир)** позволила добиться



Armstrong et al. 2016



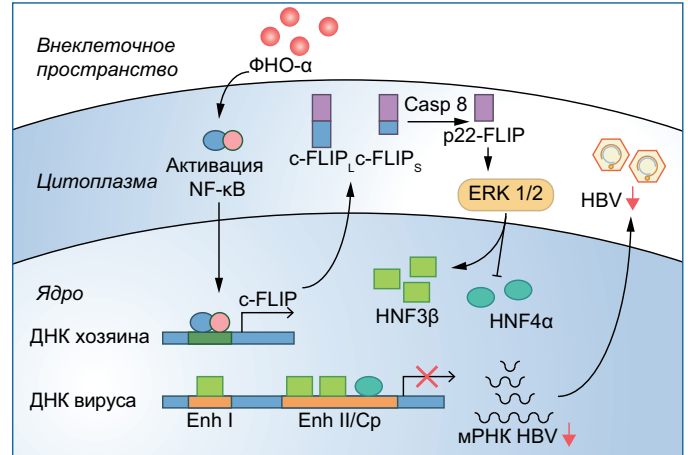
Feld et al. 2016

излечения у всех 60 пациентов с компенсированным циррозом, вызванным HCV генотипа 1b. Таким образом, трехкомпонентная терапия без рибавирина может безопасно и без ущерба для эффективности применяться у пациентов с компенсированным циррозом, вызванным HCV генотипа 1b, но не при HCV генотипа 1a или декомпенсированном циррозе.

Нуклеозидные ингибиторы полимеразы (НИП) — важная часть двухкомпонентной терапии ПППД без интерферона благодаря их высокой эффективности и высокому порогу резистентности. Они обычно используются в комбинации либо с ингибитором NS5A, либо с ингибитором протеазы. Вопрос о том, уступают ли в эффективности таким схемам двухкомпонентные комбинации ингибитор протеазы первого поколения + ингибитор NS5A

без НИП, до сих пор не было широко исследован у пациентов европеоидной расы.

Исследование II фазы, проведенное Zeuzem et al., — первая работа, оценившая эффективность и безопасность комбинации симепревив (SMV) + даклатасвир (DCV) при назначении курсом 12 или 24 нед. с рибавирином или без него при HCV генотипа 1a или 1b у пациентов, ответивших или не ответивших на предыдущую интерферон-содержащую терапию. Общая частота ответа на SMV + DCV варьировала в разных подгруппах (67–95 %) и была менее стабильна по сравнению с НИП-содержащей двухкомпонентной или не содержащей НИП трехкомпонентной терапией. Данные этого исследования вместе с результатами предыдущих работ, описавших единичные случаи вирусологического прорыва



Park et al. 2016

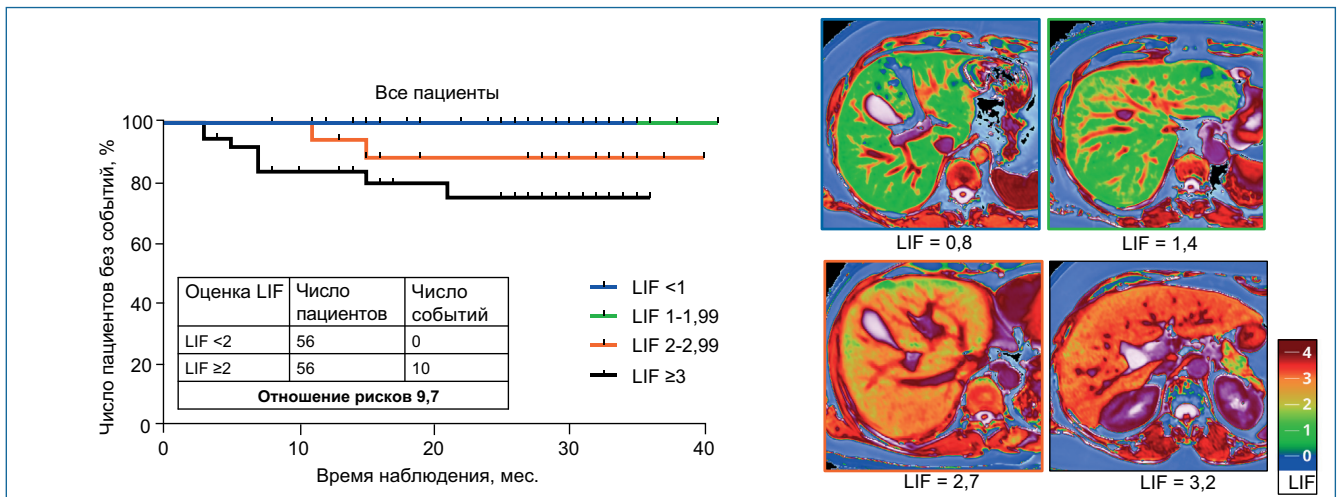
при применении SMV + DCV, не поддерживают дальнейшее исследование этой комбинации.

ГЕПАТИТ В

Продукт расщепления c-FLIP вызывает ФНО-α-индуцированную супрессию HBV. Секвестрирование микроРНК-122 с помощью химерных транскриптов HBV — новая модель HBV-индуцированного гепатоонкогенеза

У пациентов, получавших ингибиторы фактора некроза

опухолей α (ФНО-α), наблюдалась реактивация вируса гепатита В (HBV), что указывает на важную роль этого цитокина в контроле репликации HBV. ФНО-α ингибирует репликацию HBV в культуре клеток, однако молекулярный механизм такого действия и участвующие в нем эффекторные молекулы изучены недостаточно. Park et al. в оригинальном исследовании показали, что в сигнальном пути ФНО-α/NF-κB образуется p22-FLIP (продукт расщепления недавно открытого антиапоптозного клеточного FLICE-ингибирующего белка [c-FLIP]), который ингибирует репликацию HBV на уровне транскрипции за счет дисрегуляции ядерных факторов гепатоцитов. Выявление этой функ-



Pavlidis et al. 2016

ции p22-FLIP как естественного ингибитора HBV открывает новые нецитолитические механизмы супрессии HBV за счет ФНО- α и может использоваться для контроля HBV-инфекции.

HBV обладает онкогенным потенциалом за счет прямых и непрямых механизмов. Наиболее вероятно, что ключевым механизмом злокачественной трансформации гепатоцита является интеграция HBV с геномом клетки-хозяина. Место интеграции выбирается не случайным образом, а обычно внутри или рядом с повторяющимися некодирующими последовательностями,

например с так называемыми длинными рассеянными ядерными элементами (LINE) или короткими рассеянными ядерными элементами (SINE). Liang et al. впервые описали **химерный HBV-человеческий транскрипт, HBx-LINE1, имеющий 6 мест присоединения для микроРНК-122 и таким образом выступающий как молекулярная «губка» для секвестрированных клеточных микроРНК-122** — наиболее часто встречающихся печеночных микроРНК, которые выступают в роли онкосупрессоров; было показано, что их содержание в HBV-инфици-

рованных печеночных клетках и HBV-позитивных клетках ГЦР значительно снижено. Это интересное исследование описывает новый механизм, с помощью которого HBV может модулировать функцию гепатоцита и приводить к его злокачественной трансформации.

МЕТОДЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ Шкала печеночного воспаления и фиброза

Быстрое развитие технологий позволило добиться больших успехов в медицинской ви-

зуализации. Pavlides et al. с помощью МРТ смогли одновременно оценить выраженность фиброза, стеатоза и содержания железа в печени, а также разработали новую шкалу печеночного воспаления и фиброза (Liver Inflammation and Fibrosis, LIF). В своей работе они показали возможность ее применения для точного прогнозирования исходов хронического поражения печени. Если точность этой шкалы будет подтверждена на больших когортах пациентов, у исследователей может появиться новый метод прогнозирования при этих заболеваниях.

Richard Moreau at Inserm U1149, Centre de Recherche sur l'Inflammation (CRI), Clichy and Paris, France; UMRS1149, Université Paris Diderot, Paris, France; DHU UNITY, Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Clichy, France; Laboratoire d'Excellence (Labex) Inflammex, ComUE Sorbonne Paris Cité, Paris, France.

* Автор, ответственный за переписку. E-mail: richard.moreau@inserm.fr

Ramon Bataller at Division of Gastroenterology and Hepatology, Departments of Medicine and Nutrition, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina, USA.

Thomas Berg at Section Hepatology, Clinic for Gastroenterology and Rheumatology, University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany.

Jessica Zucman-Rossi at Inserm UMR-674; Genomique Fonctionnelle des Tumeurs Solides; IUH; Paris, France; Université Paris Descartes; Labex Immuno-oncology; Faculté de Médecine; Sorbonne Paris Cité; Paris, France.

Rajiv Jalan at Liver Failure Group, Institute for Liver and Digestive Health, University College London, Royal Free Hospital, UK.