

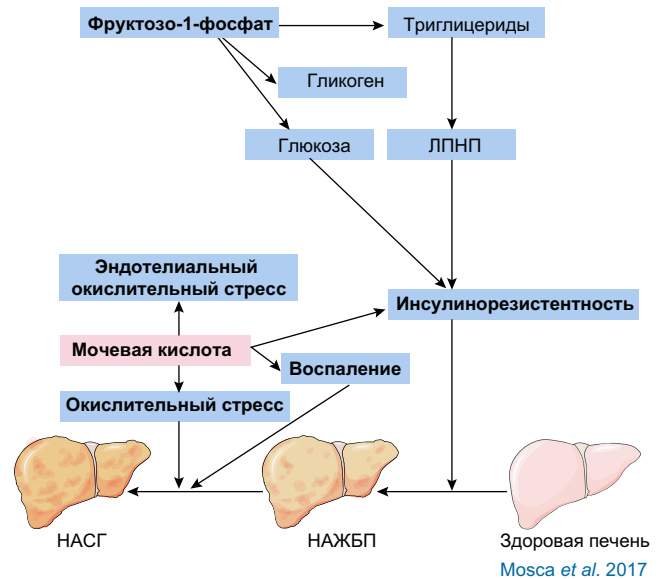
Выбор редакции

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

СТАТЬЯ МЕСЯЦА

Повышенное потребление фруктозы и гиперурикемия у молодых лиц

Известно, что повышенное потребление фруктозы с пищей повышает сывороточную концентрацию мочевой кислоты. Mosca et al. провели важное исследование в группе детей и подростков с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП); 37 % — с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Гиперурикемия была выявлена у 47 % пациентов с НАСГ и у 29 % пациентов без этого заболевания. Важно отметить, что **повышение концентрации мочевой кислоты и повышенное потребление фруктозы были независимо связаны с развитием НАСГ** по результатам статистического анализа, скорректированного по множеству вмешивающихся факторов. **Повышенное потребление фруктозы было единственным фактором, независимо связанным с повышением сывороточной концентрации мочевой кислоты.** Результаты исследования показывают, что избыточное потребление фруктозы может приводить к гиперурикемии и развитию НАСГ у молодых лиц. Авторы заключили, что необходима разработка программ общественного здравоохранения для контроля употребления напитков с повышенным содержанием фруктозы у детей.



ПОЛЯРНОСТЬ ГЕПАТОЦИТОВ

Роль VPS33B

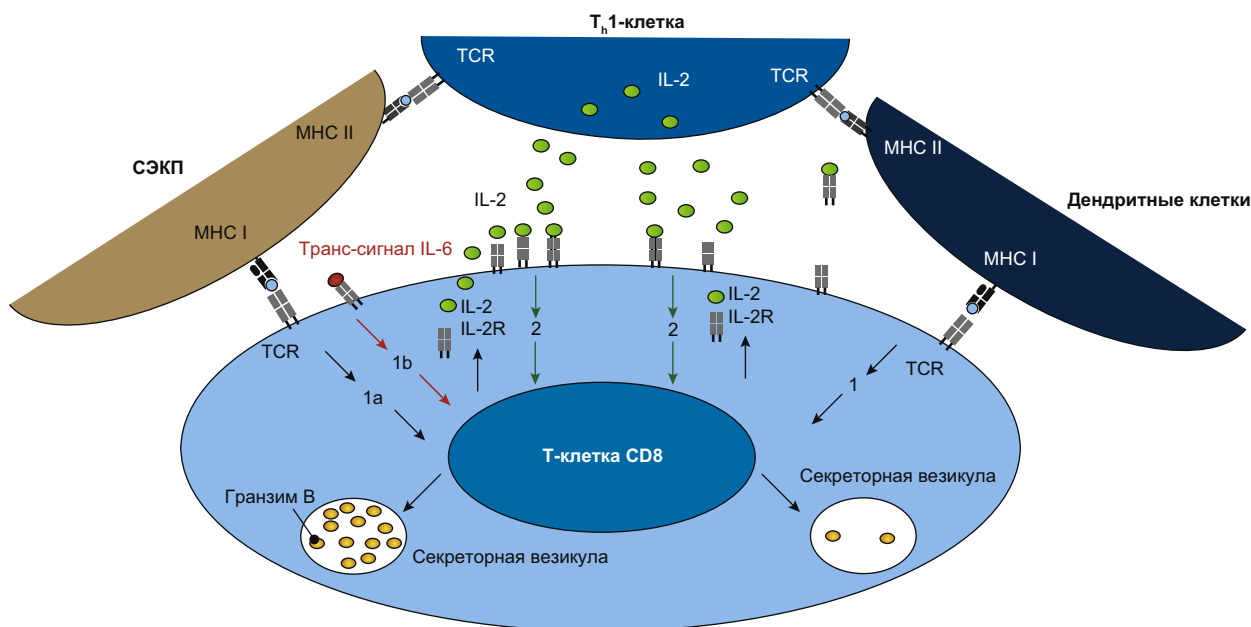
Поляризация мембран гепатоцитов играет ключевую роль в клеточной функции. Исследователи описали несколько вариантов холестаза, вызываемых нарушением полярности гепатоцитов, однако до сих пор неизвестны их молекулярные механизмы. Hanley et al. в своем исследовании обратили внимание на «белок 33В, связанный с сортировкой вакуолярных белков» (кодируемый *VSP33B*), поскольку именно мутации в *Vps33b* наиболее часто служат причиной синдрома «артрогрипоза, нарушения функции почек и холестаза». Ученые изучили мышей с делецией *Vps33b* в печени и показали, что **этот ген играет ключевую роль в структурном и функциональном обеспечении полярности гепатоцитов. Они сделали вывод, что *VSP33B* может стать потенциальной мишенью для генотерапии у человека.**

СИНУСОИДАЛЬНЫЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ ПЕЧЕНИ (СЭКП)

СЭКП играют роль иммунных платформ

СЭКП играют важную роль в физиологии и патофизиологии печени. Одной из их функций, мало изученных гепатологами, является презентация антигенов. Недавно Wittlich et al. опубликовали статью, описывающую механизм влияния двух типов сигналов, которые могут модулировать продукцию цитотоксических гранзимов В Т-лимфоцитами CD8. **Первичный сигнал — это активация Т-лимфоцитов CD8 через Т-клеточный рецептор (TCR) при презентации антигена СЭКП.** В активированных Т-лимфоцитах CD8 дополнительный **транс-сигнал от интерлейкина-6 (IL-6)** повышает экспрессию гранзима В, что зависит от стимуляции рецептора IL-2 самим IL-6, выделяемым Th1-лимфоцитами. В этом случае

транс-сигнал IL-6 играет важную роль в активации Т-лимфоцитов CD8 и требует более внимательного изучения. Полностью функционирующий рецептор IL-6 состоит из α-субъединицы рецепторов цитокинов 1-го типа (IL-6R, также известный как CD126, кодируемый *IL6R*), которая связывает IL-6, и передающей сигнал β-субъединицы (gp130; также известной как CD130, кодируемой *IL6ST*). Белок gp130 экспрессируется всеми клетками иммунной системы и другими клетками. В противоположность этому IL-6R экспрессируется большей частью в гепатоцитах, лейкоцитах и мегакариоцитах. «Классический» сигнальный путь рецептора IL-6 подразумевает передачу сигнала через мембранную субъединицу IL-6R и возможен только в клетках, экспрессирующих обе субъединицы рецептора. **Под транс-сигналом IL-6 понимают процесс, в котором растворимая форма IL-6R соединяется с секретиремым IL-6 с образова-**



Wittlich et al. 2017

нием комплекса, связывающегося с любой клеткой, экспрессирующей только gp130, что позволяет ей принять сигнал IL-6.

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК Мутация в *ARID2*, опухолевая супрессия микроРНК

Белковые комплексы семейства SWI/SNF представляют собой крупные хроматин-перерабатывающие структуры, передвигающие или удаляющие нуклеосомы, контролируя их правильное положение и плотность в генах и других локусах. Комплексы семейства SWI/SNF участвуют в большом количестве процессов, включая транскрипцию, репарацию ДНК, клеточный цикл и дифференциацию, опухолевую супрессию и др. Ген *ARID2* кодирует ДНК-связывающий белок BAF200, который является одной из субъединиц комплекса SWI/SNF. Хотя было известно, что инактивирующие мутации *ARID2* связаны с развитием гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), влияние делеции *ARID2* до настоящего времени было мало изучено. Для исследования этого вопроса Oba et al. удалили *ARID2* с помощью системы CRISPR/Cas9 в клеточных линиях ГЦР. Они показали, что выключение *ARID2* приводит к нарушению эксцизионной репарации нуклеотидов за счет ингибирования белка, называемого ДНК-репарирующий белок, дополняющий XP-G-клетки (кодируемого *ERCC5*, также известным как *XPG*, *XPGC*). Делеция *ARID2* приводила к повышению чувстви-

тельности к канцерогенам и потенциальным гипермутациям. Эти результаты могут оказать большое влияние на поиск терапевтических мишеней для лечения ГЦР с мутациями *ARID2*.

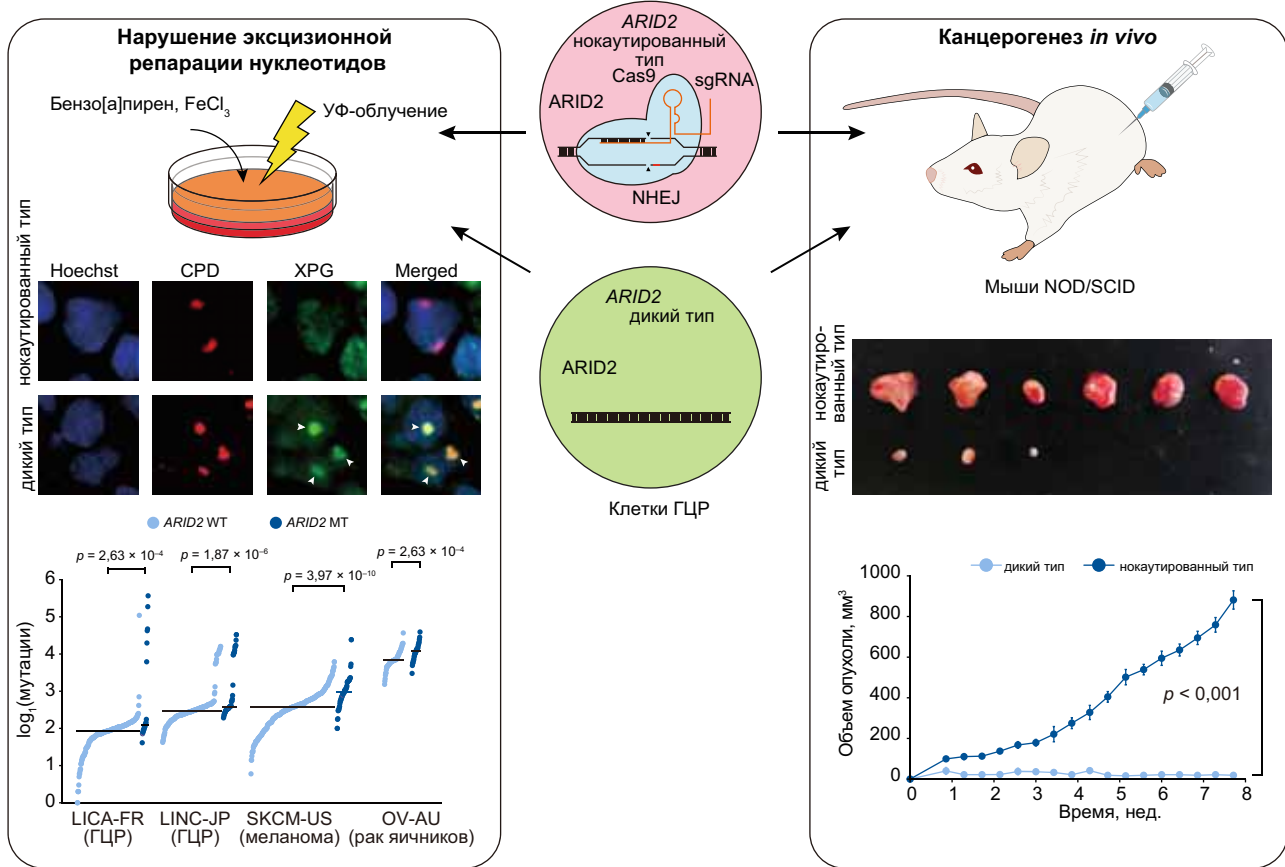
МикроРНК представляют собой короткие (20–24 нуклеотида) некодирующие РНК, участвующие в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов в многоклеточных организмах и обеспечивающие стабильность и трансляцию мРНК. МикроРНК регулируют экспрессию большого количества генов и, соответственно, влияют на огромное количество клеточных функций. В исследованиях было показано, что miR-499a вызывает противоопухолевый эффект в клеточных линиях ГЦР. Sandbothe et al. в своей статье описывают результаты экспериментов на трех членах семейства miR-499 (miR-499a, miR-499b и miR-499c). Они показали явный супрессорный эффект и специфичность для miR-449a, miR-449b и miR-449c. Кроме того, их результаты позволяют предположить, что miR-449a и miR-449b могут быть использованы для заместительной терапии в профилактике прогрессирования и метастазирования ГЦР.

ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ Технология КПЗ и блокада инфламмасом при НАЖБП

В новом номере Karlas et al. опубликовали исследование, изучавшее роль ультразвукового контролируемого параметра

затухания (КПЗ) в диагностике жирового гепатоза, распространенность которого продолжает расти во всем мире. В метаанализе данных отдельных пациентов авторы собрали результаты 19 исследований, объединяющих более 3000 пациентов. У 17 % пациентов был диагностирован вирусный гепатит, у 20 % — НАЖБП. На значения КПЗ (в дБ/м) влияло несколько факторов с ожидаемым смещением для НАЖБП, сахарного диабета и значений индекса массы тела (ИМТ). Оптимальными пороговыми значениями были 248 и 268 дБ/м для показателей выше степеней S0 и S1 соответственно. Авторы заключили, что КПЗ позволяет проводить стандартизованное неинвазивное измерение стеатоза печени и что при интерпретации результатов необходимо учитывать этиологию стеатоза, наличие сахарного диабета и ИМТ. Результаты данного исследования необходимо подтвердить у пациентов с алкогольной жировой болезнью печени.

В другом исследовании была предложена новая таргетная терапия НАЖБП. Как при алкогольной, так и при неалкогольной жировой болезни печени происходит активация инфламмасом белком NOD-подобного рецептора 3 (NLRP3). Mridha et al. применили первый низкомолекулярный ингибитор NLRP3 MCC950 в экспериментах на мышах со стеатогепатитом. Лечение MCC950 позволило снизить сывороточный уровень аминотрансфераз, тяжесть воспалительного процесса и фиброза в печени, а также подавить активацию ка-



Oba et al. 2017

спаз. В экспериментах *in vitro* MCC950 снижал влияние кристаллов холестерина на клетки Купфера и макрофаги, выделяющие медиаторы воспаления. Доклинические исследования явно показывают, что NLRP3 может быть перспективной терапевтической мишенью для лечения НАЖБП.

ГЕПАТИТ В Неспецифический внутрипеченочный иммунитет при хроническом гепатите В

Большинство знаний о HBV-специфическом иммунном ответе были получены из исследований периферической крови, а не печени. Lebosse et al. стали первыми, кто детально изучил внутрипеченочную иммунную экспрессию генов при хроническом гепатите в сравнении со здоровой печенью. Их результаты показывают, что **хроническая HBV-инфекция сильно подавляет неспецифический иммунный ответ и что это влияние более выражено при высоких уровнях поверхностного антигена гепатита В (HBsAg)**. Данные исследователей позволяют более подробно изучить

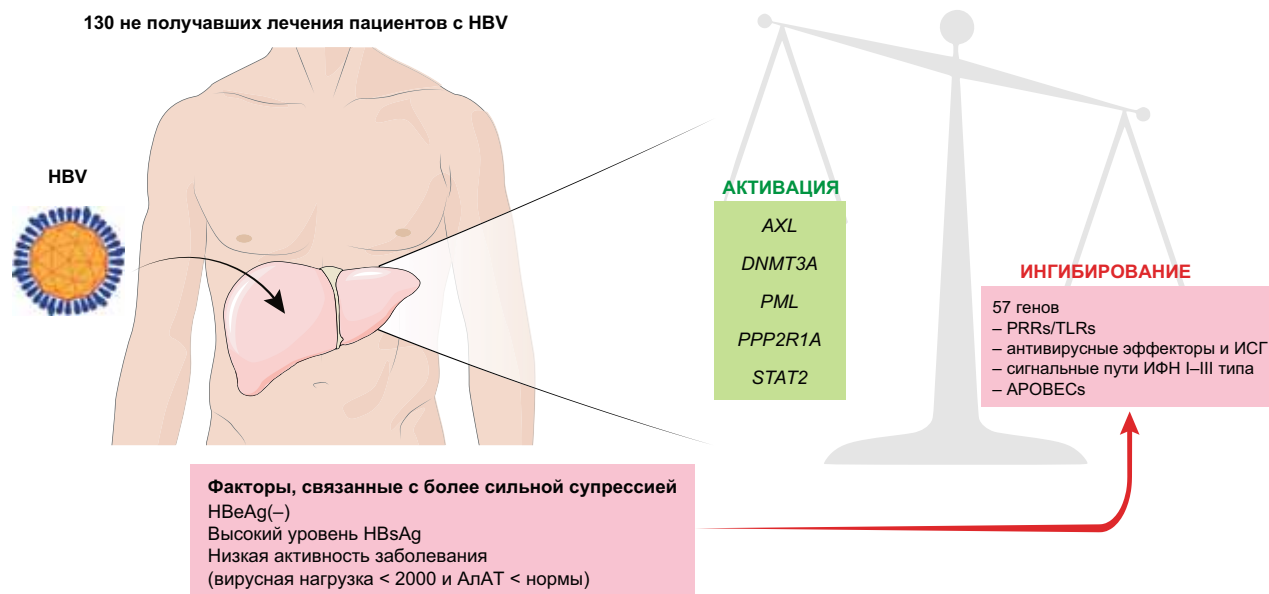
комплексные взаимодействия вируса и организма-хозяина и механизмы персистенции HBV в печени, а также предполагают, что методы, нацеленные на HBsAg, могут помочь в восстановлении иммунного ответа.

ГЕПАТИТ С Связанные с резистентностью мутации NS5A, персистенция иммуносупрессивных Treg после устойчивого вирусологического ответа и аутокринная регуляция репликации HCV

Степень, с которой наличие связанных с резистентностью замен (CP3) NS5A может влиять на эффективность противовирусной терапии, содержащей ингибиторы NS5A, у получавших и не получавших лечения пациентов с гепатитом С, до сих пор является предметом дискуссий. Zeuzem et al. изучили результаты 35 клинических исследований с участием пациентов с HCV типа 1, получавших ледипасвир + софосбувир. Ледипасвир-специфичные CP3 NS5A были обнаружены до лечения в 8–16 % случаев и оказывали отрицательное

влияние на исходы лечения в отдельных подгруппах пациентов, особенно в группе ранее получавших лечение с HCV подтипа 1a. **Данный обзор резистентности показывает важность сбалансированного подхода при тестировании на CP3 перед началом терапии ингибиторами NS5A, а также необходимость анализа большого количества пациентов для изучения небольших различий.**

При хроническом гепатите С эффекторные Т-лимфоциты постепенно истощаются и снижают свою противовирусную активность, а количество регуляторных Т-лимфоцитов CD4 (Treg) постепенно увеличивается и они накапливаются в печени, участвуя в процессе фиброгенеза и развития рака печени. Langhans et al. изучили долгосрочную эволюцию Treg у пациентов с HCV-инфекцией, получавших интерферон (ИФН)-содержащие или безинтерфероновые комбинации противовирусных препаратов прямого действия (ПППД). Хотя ИФН-содержащая терапия приводила к временному повышению числа активированных Т-лимфоцитов Foxp3⁺CD25⁺CD4⁺, ни ИФН-содержащие, ни безинтерфероновые



комбинации не приводили к нормализации количества и деактивации Treg через 1 год после элиминации вируса. **Персистенция иммуносупрессивных Treg, таким образом, может обуславливать развитие печеночных осложнений даже через длительное время после элиминации HCV. Это подтверждает концепцию, что излечение инфекции необязательно значит излечение от заболевания.**

Белок член семьи эктонуклеотидов пирофосфатаза/фосфодиэстераза 2 (известный как аутоаксин, кодируемый *ENPP2*, он же *ATX*) гидролизует лизофосфатидилхолин (LPC) с образованием фактора роста лизофосфатидиловой кислоты (LPA). Сигнальный путь аутоаксин-LPA играет важную роль как в нормальной физиологии, так и в развитии заболеваний. Недавно была обнаружена его связь с возникновением зуда при хроническом холестазе. Но-

вое исследование Farquhar et al. описывает роль сигнального пути аутоаксин-LPA в стимулировании репликации HCV за счет активации PI3K и стабилизации HIF-1α, что доказывает наличие аутокринной обратной связи LPA для стимуляции репликации вируса. Результаты исследования согласуются с ранее полученными данными о повышении экспрессии аутоаксина в клетках печени при HCV-инфекции, что способствует репликации вируса, и о существовании паракринного сигнального пути, ведущего к циррозу и ГЦР.

ЦИРРОЗ

Сигнальные пути интерферона в мононуклеарных клетках крови у пациентов с алкогольным циррозом

У пациентов с декомпенсированным алкогольным циррозом выявили обширное

нарушение функции клеток иммунной системы — от воспалительного до репаративного противовоспалительного фенотипа. Интерфероны 1-го типа относятся к семейству цитокинов, играющих важную роль в иммунном ответе на вирусы, что приводит к транскрипции интерферон-стимулированных генов (ИСГ). Weiss et al. изучили мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) в большой группе пациентов с алкогольным циррозом и впервые показали, что у этой группы пациентов нарушается и базовая, и стимулированная экспрессия ИСГ и что чем больше исходная экспрессия ИСГ, тем выше риск смерти. Экспрессию ИСГ можно использовать как новый биомаркер для выявления пациентов из группы риска, а также в качестве потенциальной терапевтической мишени.

Richard Moreau* at Centre de Recherche sur l'Inflammation (CRI), INSERM, 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.